

В.И. Павленко, В.П. Колосов, С.В. Нарышкина

**ОСОБЕННОСТИ КОМОРБИДНОГО ТЕЧЕНИЯ,
ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ЛЕЧЕНИЕ
ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ
ЛЕГКИХ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА**

г. Благовещенск

2014

УДК (616.24-008.811.6-036.12+616.12-005.4) 616-08-050/.-07

ББК 54.123

54.101.2

П 12

ISBN 978-5-905864-07-0

Павленко В.И., Колосов В.П., Нарышкина С.В. Особенности коморбидного течения хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца. Благовещенск, 2014. 260с. **ISBN 978-5-905864-07-0**

В монографии на основании результатов собственных исследований и данных литературы освещены современные представления о проблеме коморбидности хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца. Предпринята попытка комплексного анализа клинко-функционального и иммуно-биохимического статуса хронической обструктивной болезни легких II стадии, сочетанной со стабильной стенокардией II функционального класса. Особое внимание уделено изучению патогенетических механизмов взаимоотношения, диагностике сопутствующей патологии, прогнозированию течения хронической обструктивной болезни легких при ее сочетании с ишемической болезнью сердца, а также реабилитационным программам ведения больных с данной коморбидной патологией. Исследовательская работа осуществлялась на стыке пульмонологии, кардиологии, иммунологии, функциональной диагностики.

Монография адресована пульмонологам, кардиологам, терапевтам, врачам других специальностей и научным работникам, интересующимся вопросами пульмонологии, терапии, а также студентам медицинских вузов.

Рецензенты:

Г.Л. Игнатова д-р мед. наук, профессор

Б.И. Гельцер, чл.-корр. РАМН, д-р мед. наук, профессор

Утверждено к печати решением Ученого совета ГБОУ ВПО «Амурская государственная медицинская академия» МЗ РФ 03.04.2014 г., ФГБУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» СО РАМН (№3 от 27 марта 2014 г.)

© Павленко В.И., 2014

© Колосов В.П., 2014

© Нарышкина С.В., 2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	9
ГЛАВА 1. Современные представления о коморбидности хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца	15
1.1. Социально-экономическое бремя хронической обструктивной болезни легких и её связь с сердечно-сосудистой патологией	15
1.2. Значение некоторых общих факторов риска развития ИБС и ХОБЛ и патогенетических механизмов прогрессирования микст-патологии.....	19
1.3. Роль иммунных механизмов в прогрессировании коморбидного течения ХОБЛ и ИБС.....	24
1.4. Системное воспаление при ХОБЛ как фактор риска сердечно-сосудистой патологии	27
1.5. Взаимосвязь функциональных нарушений кардиореспираторной системы при сочетанной патологии	30
1.6. Артериальная ригидность как независимый фактор повышения кардиоваскулярного риска при ХОБЛ	33
1.7. Особенности клинической картины и диагностические критерии оценки коморбидного течения ХОБЛ и ИБС	37
1.8. Современные подходы к выбору медикаментозной терапии при коморбидном течении ХОБЛ и ИБС	40
1.9. Реабилитационные программы при ХОБЛ	47
ГЛАВА 2. Клиническая характеристика больных, методы исследования и терапии.....	51
2.1. Клиническая характеристика обследованных пациентов	51
2.2. Методы исследования	60
2.3. Методы медикаментозной и немедикаментозной терапии	80

ГЛАВА 3. Клинико-функциональные особенности коморбидного течения хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца	86
3.1. Клинико-физикальные данные пациентов с коморбидным и обособленным течением ХОБЛ и ИБС	86
3.2. Функция внешнего дыхания при коморбидном течении ХОБЛ и ИБС	91
3.3. Функциональное состояние миокарда левого желудочка при коморбидном течении ХОБЛ и ИБС	94
3.4. Проявления безболевого ишемии миокарда при коморбидном течении ХОБЛ ИБС по данным суточного холтеровского мониторирования ЭКГ	100
ГЛАВА 4. Состояние иммунной системы при хронической обструктивной болезни легких сочетанной с ишемической болезнью сердца.....	107
4.1. Клеточное звено иммунитета при совместном течении ХОБЛ и ИБС.....	
4.2. Антигеннезависимое аутологичное взаимодействие лимфоцитов и гранулоцитов <i>in vitro</i> при коморбидном течении ХОБЛ и ИБС	112
4.3. Состояние фагоцитарной системы при коморбидном течении ХОБЛ и ИБС	116
4.4. Состояние цитокиновой системы при коморбидном течении ХОБЛ и ИБС	118
4.5. Предикторы обострения ХОБЛ при ее сочетании с ИБС	124
ГЛАВА 5. Особенности состояния артериального русла при сочетанном течении хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца	127
5.1. Артериальная ригидность у больных с коморбидным течением ХОБЛ и ИБС	128

5.2. Функциональное состояние эндотелия периферических артерий у больных ХОБЛ при ее сочетании с ИБС	145
5.3. Влияние системного хронического воспаления на артериальную ригидность и функцию сосудистого эндотелия периферических артерий при сочетанном течении ХОБЛ и ИБС	155
ГЛАВА 6. Особенности ремоделирования отделов сердца при коморбидном течении хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца.....	159
ГЛАВА 7. Эффективность различных методов лечения больных хронической обструктивной болезнью легких при ее сочетании с ишемической болезнью сердца.....	174
7.1. Эффективность различных методов медикаментозной и немедикаментозной терапии ХОБЛ сочетанной с ИБС на стационарном этапе	177
7.2. Эффективность различных методов медикаментозной и немедикаментозной терапии коморбидного течения ХОБЛ и ИБС в течение 12 месяцев наблюдения	188
Заключение.....	208
Список используемой литературы	216
Приложения 1-4.....	254

СПИСОК ОСНОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АК	– анамнез курения
АР	– артериальная ригидность
АЧТВ	– активированное частичное тромбопластиновое время
ББИМ	– безболевого ишемия миокарда
ВИВР	– время изоволюметрического расслабления
ГП	– гидроперекиси
ГП	– гидроперекисные липиды
ДД ЛЖ	– диастолическая дисфункция левого желудочка
ДД ПЖ	– диастолическая дисфункция правого желудочка
ДК	– диеновые конъюгаты
ДК	– диеновые конъюгаты
ДК ЭКГ	– дисперсионное картирование ЭКГ
Длж	– продольный размер левого желудочка
Е/А	– соотношение максимальных скоростей раннего (Е) и позднего наполнения (А) правого и левого желудочка
ЖЕЛ	– жизненная емкость легких
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИДС	– иммунодефицитное состояние
ИКК	– иммунокомпетентные клетки
ИЛ	– интерлейкин
ИММ ЛЖ	– индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ	– Индекс массы тела
ИП	– индекс пероксидации
ИРИ	– иммунорегуляторный индекс
ИС	– индекс сферичности левого желудочка
КА	– коэффициент атерогенности
КДО	– конечно-систолический объем
КДР	– конечно-систолический размер
КСО	– конечно-диастолический объем
КСР	– конечно-диастолический размер
ЛА	– легочная артерия
ЛГ	– лечебная гимнастика
ЛЖ	– левый желудочек
ЛСГ	– лимфоциты связывающие гранулоциты
ЛСГ-1	– 1 лимфоцит и 1 гранулоцит
ЛСГ-2	– 1 лимфоцит и 2 гранулоцита

ЛСГ-3	– 1 лимфоцит и 3 гранулоцита
МДА	– малоновый диальдегид
МЖП	– межжелудочковая перегородка
МО	– минутный объем
МОС _{25,50,75}	– мгновенная объемная скорость выдоха на уровне 25,50,75% ФЖЕЛ
МС ЛЖ	– миокардиальный стресс левого и правого желудочка
МСК	– максимальная скорость кровотока
НПВ	– нижняя полая вена
НСТ-тест	– тест восстановления нитросинего тетразолия
НТГ	– нитроглицерин
ОЛС	– общее легочное сопротивление
ОПСС	– общее периферическое сосудистое сопротивление
ОТС ЛЖ	– относительная толщина левого желудочка
ОФВ ₁	– объем форсированного выдоха за 1 секунду
ОХС	– общий холестерин
ПА	– <i>плечевая артерия</i>
ПЖ	– правый желудочек
ПОЛ	– продукты перекисного липидов
ПОС	– пиковая объемная скорость выдоха
ПТИ	– протромбиновое время
РПЖ	– работа правого желудочка
СВЛ	– свободнолежащие лимфоциты
СВО	– синдром взаимного отягощения
СИ	– сердечный индекс левого желудочка
СМ-ЭКГ	– суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру
СПВ	– скорость пульсовой волны - pulse wave velocity -PWV
СрдЛА	– среднее давление в легочной артерии
ТГ	– триглицериды
ТЗС ЛЖ	– толщина задней стенки левого желудочка
ТИМ	– толщина комплекса слоя интима-медиа
ТПС ПЖ	– толщина передней стенки правого желудочка
ТПС ПЖ	– толщина миокарда передней стенки правого желудочка
УИ	– ударный индекс
УО	– ударный объем
ФАН	– фагоцитарная активность нейтрофилов
ФВ	– фракция выброса
ФВД	– функция внешнего дыхания
ФГ	– фибриноген

ФДЭ-4	– фосфодиэстераза-4
ФЖЕЛ	– форсированная жизненная емкость легких
ФК	– функциональный класс
ФНО- α	– фактор некроза опухоли-альфа
ФР	– фагоцитарный резерв
ФЧ	– фагоцитарное число
ХЛС	– хроническое легочное сердце
ХОБЛ	– хроническая обструктивная болезнь легких
ХС ЛВП	– холестерин липопротеидов высокой плотности
ХС ЛНП	– холестерин липопротеидов низкой плотности
ЦИ	– цитокиновый индекс
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЭЗВД	– эндотелийзависимая вазодилатация
ЭНВД	– эндотелийнезависимая вазодилатация
ЭФ	– электрофорез
ЭхоКГ	– эхокардиография
% Δ S	– степень укорочения передне-заднего размера
6MWD	– тест с 6-ти минутной ходьбой
C-AI	– индекс аугментации аорты
CAVI	– cardio-ankle vascular index- кардио-анкло васкулярный индекс
CD	– кластер дифференцировки лимфоцитов
СРБ	– С-реактивный белок
GOLD	– Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
P WV-аорта	– каротидно-фemorальная скорость пульсовой волны
R/L ABI	– правый/левый лодыжечно-плечевой индекс
R/L CAVI	– правый/левый сердечно-лодыжечный сосудистый индекс
R/L-kCAVI	– правый/левый сердечно-коленный индекс
R/L-PWV	– правая/левая плече-лодыжечная скорость пульсовой волны
R-AI	– индекс аугментации правой плечевой артерии
SaO ₂	– сатурация кислорода крови
β -АБ	– β -адреноблокаторы
B-PWV	– сердечно-плечевая скорость пульсовой волны
pO ₂	– парциальное напряжение кислорода артериализированной крови
pCO ₂	– парциальное напряжение углекислого газа артериализированной крови
TGF- β ₁	– трансформирующий фактор β ₁

ПРЕДИСЛОВИЕ

Чтобы кого-либо вылечить, нужно сперва поставить правильный диагноз. А чтобы суметь поставить правильный диагноз, нужно обладать не только основательными медицинскими познаниями, но и подлинной заинтересованностью в излечении болезни. Недостаточно быть врачом надо еще уметь помочь.

Бертольт Брехт

Интерес ученых и практиков к проблеме влияния коморбидности на течение основного соматического заболевания, эффективности медикаментозной терапии, ближайшего и отдалённого прогноза больных остается неизменен. В практике интерниста пациенты с наличием одновременно нескольких заболеваний являются скорее правилом, чем исключением. Согласно данным М. Fortin и соавт. (2005), распространенность коморбидности составляет от 69% у больных молодого возраста, до 93% среди людей средних лет и до 98% – у пациентов старшей возрастной группы. При этом число хронических заболеваний варьирует от 2,8% у молодых пациентов до 6,4% – у стариков [355].

Основной причиной коморбидности является тенденция к увеличению продолжительности жизни населения, «омоложение» и хронизация болезней, возрастающая роль повреждающих факторов внешней среды. Клинические проявления болезни, вызывающие у больного серьезное беспокойство за свое здоровье и заставляющие обратиться за медицинской помощью, чаще возникают в возрасте старше 50 лет. В это время повышается риск сердечно-сосудистых заболеваний, особенно при наличии таких факторов риска, как курение, повышенная масса тела, малоподвижный образ жизни, связанный с вовлечением в так называемую «спираль диспноэ».

Наличие у большинства терапевтических больных нескольких заболеваний вызывает немалые трудности, как в установлении диагноза, так и в определении тактики их лечения. Ведение пациентов с сочетанной патологией требует глубоких знаний основ патологии, клинической фармакологии, тщательного анализа клинической ситуации, способно-

сти четко определять цели терапии и предвидеть ближайшие результаты. Также необходимо помнить, что коморбидность приводит к полипрагмазии – одновременному назначению большого количества лекарственных препаратов, что делает невозможным контроль над эффективностью терапии, увеличивает материальные затраты пациентов, и, как следствие, снижает их комплаенс (приверженность к лечению). Кроме того, полипрагмазия, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста, способствует резкому возрастанию вероятности развития местных и системных нежелательных побочных эффектов лекарственных препаратов. Эти побочные эффекты не всегда принимаются врачами во внимание, поскольку расцениваются как проявление одного из факторов коморбидности и влекут за собой назначение ещё большего количества лекарственных препаратов, замыкая «порочный круг». Единновременное лечение нескольких болезней требует строгого учёта сочетаемости препаратов и досконального соблюдения правил рациональной фармакотерапии, основанной на постулатах Е.М. Тареева «Каждое непоказанное лекарство противопоказано» и Б.Е. Вотчала «Если препарат лишен побочных эффектов, следует задуматься, есть ли у него какие-либо эффекты вообще».

Несмотря на частое использование термина «коморбидные состояния», в настоящее время нет его единой трактовки. Некоторые авторы противопоставляют друг другу понятия коморбидности и мультиморбидности, определяя первую, как множественное наличие заболеваний, связанных доказанным единым патогенетическим механизмом, а вторую, как наличие множественных заболеваний, не связанных между собой доказанными на настоящий момент патогенетическими механизмами [132]. Другие утверждают, что мультиморбидность есть сочетание множества хронических или острых болезней и медицинских состояний у одного человека, и не делают ударения на единство или разность их патогенеза [374]. Однако принципиальное уточнение термину дали Н.С. Kraemer (1995) и М. van den Akker et al. (1996), определив коморбидность, как сочетание у одного больного двух и/или более хронических заболеваний, патогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени у одного пациента вне зависимости от активности каждого из них [401, 516].

В рамках проведенного исследования мы придерживались именно этой точки зрения.

Среди заболеваний внутренних органов хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – одна из важнейших проблем теоретической и практической медицины. Эпидемиологические исследования демонстрируют неуклонный рост заболеваемости ХОБЛ, который определяет высокую медико-социальную значимость этого заболевания во всем мире [166, 260, 283, 350, 423, 436].

По неутешительному прогнозу Всемирной организации здравоохранения ХОБЛ к 2020 г. будет занимать 5 место по заболеваемости и 3 место в структуре смертности среди болезней, пропустив вперед только ишемическую болезнь сердца (ИБС), цереброваскулярные заболевания, несчастные случаи и депрессии [371, 435]. Основными причинами столь пессимистического прогноза являются: хроническое течение заболевания с прогрессирующей бронхообструкцией, поздняя манифестация симптомов, отсутствие эффективных методов лечения, способных остановить болезнь и наличие, как правило, множественной сочетанной патологии, которая, в одних случаях, может быть патогенетически связана с легочным заболеванием, а в других, расценивается как коморбидность [258, 289, 345, 357, 432, 454].

Актуальность изучения проблемы коморбидного течения ХОБЛ и ишемической болезни сердца объясняется рядом обстоятельств: большой распространенностью данной микст-патологии (по данным литературы более 40%), ускоренным развитием у подобного рода больных как коронарной, так и легочно-сердечной недостаточности, более высокой летальностью, а также недостаточной эффективностью лечебных программ. В современной литературе сочетание ХОБЛ и ИБС рассматривается как с позиции простого сочетания болезней вследствие влияния общих факторов риска (курения, урбанизации, низкой физической активности, старения популяции, генетической предрасположенности), так и с точки зрения формирования ишемии сердца при ХОБЛ, как результата системного воспаления [9, 274, 297, 465, 495]. Предполагается, что усиление локального воспаления в бронхах, легочной паренхиме и сосудах оказывает системное воздействие и способствует прогресси-

ванию ХОБЛ, развитию атеросклероза и сердечной патологии у данных пациентов [148, 295, 299, 400, 501]. Существует ряд предположений о взаимосвязи кардиоваскулярной патологии и ХОБЛ, в основе которой лежат гипоксемия, эндотелиальная дисфункция, оксидативный стресс, иммунные нарушения, избыточная сосудистая жесткость [75, 162, 215, 300]. Между тем природа этих взаимосвязей при коморбидном течении ХОБЛ и ишемической болезни сердца не детализирована.

Несмотря на большое количество исследований, посвященных изучению коморбидности ХОБЛ и ишемической болезни сердца, предметом дискуссии остаются вопросы определения понятия «коморбидная патология», основные причины и механизмы возникновения и взаимоотношения этого сочетания. Актуальными являются и вопросы, касающиеся ранней диагностики ИБС у больных ХОБЛ, которая затруднена из-за схожести ряда симптомов, малой диагностической информативности рутинной электрокардиограммы и особенностей клинических проявлений, когда одно заболевание оставляет в «тени» другое [28, 133, 247], а также прогнозирования течения, исходы ХОБЛ при ее сочетании с ишемической болезнью сердца.

Лечение пациентов с коморбидным течением ХОБЛ и ишемической болезни сердца является наиболее сложной проблемой в клинике внутренних болезней. Несмотря на достигнутые определенные успехи лечения ХОБЛ и ИБС, при их коморбидном течении в использовании стандартной терапии возникают трудности.

Предметом дискуссии остается вопрос о назначении β -адреноблокаторов (β -АБ) для лечения ишемической болезни сердца у больных ХОБЛ. Наличие у неселективных β -АБ при их назначении в очень высоких дозах, таких побочных эффектов как бронхоспазм, утомляемость, депрессия послужило поводом к тому, что врачи стали избегать назначения данной группы препаратов при малейшем упоминании о наличии у пациента обструктивных нарушений. Появление на фармацевтическом рынке селективных β -адреноблокаторов значительно расширило возможности лечения ИБС у больных хронической обструктивной болезнью легких. Однако данных, касающихся пролонгированного контроля над бронхолегочной системой и течения хронической об-

структивной болезни легких у пациентов с ишемией сердца, пролеченными современными поколениями β -адреноблокаторов недостаточно.

Следует отметить, что эффективная противовоспалительная терапия при ХОБЛ в настоящее время отсутствует. В связи с этим перспективным является возможность применения для патогенетической терапии данных пациентов препаратов группы статинов с учетом их способности влиять на системное воспаление.

Весьма актуальным остается вопрос легочной реабилитации пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, которая, согласно современным представлениям, является «золотым стандартом» лечения данной категории больных [200, 281, 369, 446]. В то же время дискуссионным является целесообразность ранней активизации двигательного режима при хронической обструктивной болезни легких. Особую значимость, эта проблема приобретает у пациентов, страдающих хронической обструктивной болезнью легких при ее сочетании с ишемической болезнью сердца. Кроме того, в настоящее время отсутствуют стандарты физической реабилитации пациентов с данной ассоциированной патологией.

Медикаментозные методы воздействия на основные патогенетические механизмы ХОБЛ и ишемической болезни сердца обладают различной эффективностью, но не всегда с их помощью удается достичь желаемого эффекта. В связи с этим возрастает роль использования в комплексном лечении данной категории пациентов немедикаментозных методов лечения, в частности физиолечения, в том числе с использованием местных природных факторов, применение которых не требует дополнительной акклиматизации и существенных экономических затрат. Тем не менее, вопросы физиолечения пациентов с коморбидным течением хронической обструктивной болезни легких и ИБС на раннем этапе остаются недостаточно изученными.

Следовательно, до сих пор остаются актуальными вопросы изучения клинического течения, патогенетических механизмов формирования, взаимоотношения и прогрессирования данной микст-патологии, а также диагностики, лечения, реабилитации и диспансеризации, что имеет важное не только научное, но практическое значение.

В монографии на основании результатов собственных исследований и данных литературы освещены современные представления о проблеме коморбидности ХОБЛ и ишемической болезни сердца. В ней предпринята попытка комплексного многопланового анализа клинко-функционального и иммуно-биохимического течения хронической обструктивной болезни легких II стадии, сочетанной со стабильной стенокардией II функционального класса. Особое внимание уделено изучению патогенетических механизмов взаимоотношения, диагностике сопутствующей патологии, прогнозированию течения хронической обструктивной болезни легких при ее сочетании с ишемией сердца, а также реабилитационным программам ведения больных с данной коморбидной патологией. Исследовательская работа осуществлялась на стыке пульмонологии, кардиологии, иммунологии, функциональной диагностики.

Авторы надеются, что книга будет востребована как парактическими врачами, так и исследователями в области респираторной медицины и внутренних болезней.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О КОМОРБИДНОСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВ- НОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

1.1. Социально-экономическое бремя хронической обструктивной болезни легких и её связь с сердечно-сосудистой патологией

В настоящее время хроническая обструктивная болезнь легких является одной из важнейших медико-социальных проблем, что обусловлено не только чрезвычайно высокой распространенностью этого заболевания, но и высоким риском серьезных осложнений, приводящих к инвалидизации, высокой смертности, в том числе и трудоспособного населения [259, 307, 342, 415, 476].

По данным ряда выполненных исследований, распространенность ХОБЛ в мире у людей старше 40 лет составляет 10,1%, в том числе: 11,8% – у мужчин и 8,5% – у женщин [344, 378, 433, 435, 520]. В Российской Федерации, согласно эпидемиологическим исследованиям, ХОБЛ страдают около 16 млн. человек [166, 211, 260].

Установлено, что ХОБЛ чаще страдают мужчины, но с увеличением числа курящих женщин эта разница нивелируется. В ряде эпидемиологических исследований продемонстрирована взаимосвязь между развитием ХОБЛ и интеллектуально-образовательным, социально-экономическим статусом человека, материально и психологически мотивированной готовностью его отказа от табакокурения. Известно, что по мере прогрессирования заболевания у больных ХОБЛ чаще наблюдается негативный тип мотивации, низкий уровень качества жизни и высокая степень тревоги, а также снижение толерантности к физической нагрузке [86, 89, 92, 114, 315, 379, 383].

Терапия ХОБЛ требует существенных экономических затрат со стороны системы здравоохранения и общества в целом. В странах Евросоюза только прямые расходы на лечение респираторных заболеваний

составляют около 65%, при этом, около 50% приходится на лечение больных ХОБЛ [369].

В проведенных эпидемиологических исследованиях показано, что смертность от хронической обструктивной болезни легких в США составляет 18,6 на 100 000 населения, а в Европе колеблется от 2,3 (в Греции) и до 41,4 (в Венгрии), и занимает третье место среди причин смерти после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний [282, 323, 366, 415, 430, 481]. По данным Всемирной организации здравоохранения, смертность от ХОБЛ в мире варьирует от 4,4/100000 в Японии до 130,5/100000 в Китае, в Российской Федерации составляет 16,2 на 100 тысяч населения [359, 435]. Согласно данным Минздрава РФ, российские показатели смертности от ХОБЛ варьируют от 13,1 в Дальневосточном Федеральном округе до 86,6 на 100 тысяч населения в Курской области [226].

К этому следует добавить, что по данным Всемирной организации здравоохранения ХОБЛ к 2020 г. будет занимать 5 место по заболеваемости, пропустив вперед ишемическую болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания, несчастные случаи и депрессии, и 3 место в структуре смертности среди всех болезней [372, 496].

Основными причинами столь пессимистического прогноза являются: хроническое течение заболевания с прогрессирующей бронхообструкцией, поздняя манифестация симптомов, отсутствие эффективных методов лечения способных остановить болезнь и наличие, как правило, множественной сочетанной патологии, которая, в одних случаях, может быть патогенетически связана с легочным заболеванием, а в других, расценивается как коморбидность [22, 65, 90, 93, 258, 324, 434].

Основываясь на современных знаниях рабочее определение ХОБЛ можно сформулировать следующим образом: ХОБЛ – заболевание, которое можно предотвратить и лечить, характеризующееся персистирующим ограничением скорости воздушного потока, который носит прогрессирующий характер и существенными внелегочными проявлениями, способными дополнительно отягощать течение болезни у отдельных пациентов [382]. Обострения ХОБЛ и сопутствующая патология вносит вклад в общую тяжесть больных [345].

Как показывают исследования российских ученых, проблема коморбидности при ХОБЛ (наличие заболеваний патогенетически взаимосвязанных и совпадающих по времени) и мультиморбидности (сопутствующие заболевания, распространенность которых является частью процесса старения) приобретает исключительную актуальность [37, 66, 163, 225]. По данным исследований более половины всех больных в возрасте старше 65 лет имеют как минимум 3 заболевания, а у половины из них имеется более 5 заболеваний. В структуре общей популяции лиц, у которых имеется более 2 хронических заболеваний насчитывается приблизительно 26%, причем расходы на их лечение составляют 50% всех затрат системы здравоохранения [24, 27, 218, 384]. В некоторых исследованиях отмечается, что при наличии множественности заболеваний у пациента возможны существенные изменения клинических проявлений, течения и исходов каждого из ассоциированных заболеваний [35, 64, 88, 342].

Сердечно-сосудистая патология наиболее часто встречается у больных ХОБЛ, среди которой особое клиническое значение приобретает ишемическая болезнь сердца с различными ее проявлениями [334, 353, 437]. Как для ишемической болезни сердца, так и для ХОБЛ существует прямая связь между естественно возникающими возрастными изменениями и характером течения этих двух заболеваний. При старении, в силу развивающихся морфологических и функциональных изменений, нарушения обменных процессов, снижения адаптационных возможностей, создаются эндогенные предпосылки для развития патологического симптомокомплекса – синдрома взаимного отягощения [393]. Так, например, по данным некоторых авторов в структуре заболеваний сочетание ХОБЛ с ИБС достигает 60% [88, 377, 387]. В исследовании О.Ф. Тарасенко и соавт. (2009) сочетанность ХОБЛ с ИБС составила 36,6% [225].

В тоже время в проблеме взаимоотношения ИБС и ХОБЛ остается много спорных вопросов. Как отмечают Н.Ю. Григорьева и соавт. (2009) чрезвычайно велик диапазон мнений о частоте их ассоциации, колеблющийся от 17,5% до 81,9% [58]. Не до конца изученной является и проблема формирования коморбидности ХОБЛ и ИБС. Ряд таких ав-

торов, как С.Н. Авдеев, Г.Е. Баймаканова и соавт. (2008), В.И. Бакшеев (2010), О.Н. Бачинский и соавт. (2009) отмечают, что в формировании взаимосвязи ИБС и ХОБЛ ведущая роль принадлежит механизмам системных противовоспалительных реакций, которые способствуют развитию синдрома взаимного отягощения [5, 30, 32, 268, 275]. В тоже время подчеркивается, что воспалительный процесс, составляющий базисную основу этих заболеваний, имеет значительные различия [127].

Различные коморбидные состояния могут влиять на клинические исходы у пациентов с ХОБЛ больше, чем непосредственно нарушение бронхиальной проходимости. Проведенные в последнее десятилетие эпидемиологические исследования показали, что наиболее часто пациенты с документированной ХОБЛ погибали от кардиоваскулярных причин (в 25% случаев) [490, 493]. В свою очередь, наличие ХОБЛ может рассматриваться в качестве независимого фактора риска развития ИБС наряду с возрастом, курением, повышением уровня холестерина и систолического артериального давления [493]. В нескольких проспективных исследованиях (Buffalo Health Study, Lung Health Study et al.) показана ассоциация между снижением легочных функций, кардиоваскулярной патологией и сердечно-сосудистой смертностью [282, 462].

Спектр сердечно-сосудистых нарушений при ХОБЛ широк. Традиционно к ним относят микроциркуляторные и гемореологические нарушения, формирование легочной гипертензии, эндотелиальной дисфункции, отягощенное течение ИБС [316, 322, 394, 515]. Однако, природа этих взаимосвязей и механизмы, лежащие в основе прогрессирования совместного течения ХОБЛ и ИБС, полностью не изучены и дискуссионны. Как отмечает Е.И. Давидовская (2010), большое значение в прогнозировании течения заболевания имеют взаимосвязи нарушений функции внешнего дыхания, физической работоспособности, функционирования сердечно-сосудистой системы, метаболического статуса, интенсивности нейрогуморальной и провоспалительной активации [64].

По мнению Т.А. Бродской, Б.И. Гельцер, В.А. Невзоровой (2008), «наиболее вероятное объяснение легочно-сердечной синтропии находится в совместном изменении дыхательных и сердечно-сосудистых функций в результате одних и тех же фундаментальных патофизиоло-

гических закономерностей, развивающихся в анатомически и функционально целостном организме» [40].

Лечение больных с сочетанной патологией всегда представляет определенные трудности и в связи с тем, что попытки активного медикаментозного воздействия на одно заболевание сопряжены с реальной угрозой ятрогенного обострения сопутствующей патологии [8, 81, 96, 102, 265, 506]. Кроме этого, экономические затраты на лечение данных пациентов выше на 33% [421].

Таким образом, по данным литературы в последние годы отмечается рост сочетания ХОБЛ и ИБС. Вместе с тем вопросы взаимного влияния данной микст-патологии изучены недостаточно и являются дискуссионными, что указывает на необходимость комплексного изучения особенностей течения данной коморбидной патологии, совершенствование диагностических, профилактических мероприятий, а также поиск рациональных путей лечения.

1.2. Значение некоторых общих факторов риска развития ИБС и ХОБЛ и патогенетических механизмов прогрессирования микст-патологии

Как показывают исследования российских и зарубежных ученых среди «общих» для ИБС и ХОБЛ факторов риска особое внимание привлекает курение [2, 26, 49, 50, 212, 233, 273, 450, 535], причем многие неблагоприятные эффекты сказываются и на «пассивных» курильщиках [25, 386]. По данным G. Howard et al. (2007), D.M. Mannino, A.S. Buist (2007) курение является ведущей из предотвратимых причин преждевременной смертности в экономически развитых странах, именно с ним связывают до 30% всех случаев смерти среди американцев трудоспособного возраста [390, 435]. В некоторых публикациях выдвинуто предположение, что существуют общие пути воздействия сигаретного дыма как при ХОБЛ, так и при сердечно-сосудистых заболеваниях: воспаление, оксидативный стресс, дисфункция артериального эндотелия, повышение сосудистой жесткости [360, 432]. Действие на эндотелиальную функцию может иметь особое значение, так как, сигаретный дым, по данным немногочисленных исследований, негативно влияет на ангиоге-

нез эндотелия артерий при ХОБЛ, что приводит к повреждению клеток, развитию кардиальной патологии и способствует развитию атерогенных и тромботических осложнений [502]. Исследование S. Kiechl et al. (2002) продемонстрировало, что у актуальных и бывших курильщиков риск развития атеросклероза увеличивался при наличии хронической инфекции [400, 408]. Кроме того, пассивное курение при наличии хронической инфекции может также повысить риск атеросклероза у лиц с предрасполагающими факторами риска ИБС [278].

Также среди общих факторов риска ИБС и ХОБЛ рассматриваются неблагоприятные условия окружающей среды, профессиональные вредности, алкоголизм, пожилой возраст, мужской пол [18, 29, 90, 120, 313, 337, 511, 495], а также наследственная «уязвимость» бронхолегочной системы к воздействию табачного дыма [285].

Другим важнейшим фактором риска ИБС являются нарушения липидного обмена. Ранее существовавшее мнение, что хронические болезни легких сдерживают развитие атеросклероза сегодня изменено [148, 255, 493]. Сейчас считается, что атеросклероз – продукт иммунного воспаления, индуцированного бактериями, вирусами и поллютантами [495]. Эти же причины лежат в основе бронхолегочных и сердечно-сосудистых заболеваний.

В настоящее время ХОБЛ рассматривают как заболевание дыхательных путей и легких с системными последствиями. В работах Г.Г. Прозоровой с соавт. (2009), Б.А. Черняка с соавт. (2008) и других авторов в качестве потенциальных системных проявлений ХОБЛ рассматриваются кардиоваскулярные эффекты, среди которых – повреждение эндотелия с развитием эндотелиальной дисфункции, хроническое легочное сердце (ХЛС), атеросклероз с формированием ИБС, артериальная гипертензия [151, 189, 198, 251, 296, 502].

Несмотря на многообразие подходов, и особенностей изучения клинико-патофизиологических проявлений ХОБЛ и ИБС, большинство исследователей подчеркивают уникальность гипоксии – механизма одновременно объединяющего как своеобразие, так и общность системных проявлений заболевания [507, 527]. Известно, что у больных ХОБЛ в сочетании с ИБС гипоксемия носит смешанный характер (дыхатель-

ная, циркуляторная), так как обструктивные нарушения функции внешнего дыхания (ФВД) сопровождаются признаками изменений газообменной функции легких за счет ретроградного застоя в малом круге кровообращения [264]. Гипоксемия при ХОБЛ является одним из главных факторов ремоделирования легочной артерии и формирования стойкой легочной гипертензии даже при отсутствии вазоконстрикции [326, 467].

Сосудистый ответ на гипоксию включает комплекс межклеточных взаимоотношений, которые определяются рядом факторов, в том числе цитокинами, факторами роста, биологическими мессенджерами. Кроме того, со степенью гипоксемии тесно коррелирует уровень активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и ангиотензин превращающегося фермента играющих ведущую роль в ремоделировании сосудов [523]. Суммарная гипоксемия ведет к гипоксии кардиомиоцитов, миоцитов сосудистой стенки и бронхиального дерева, что сопровождается «отставанием» процессов реваскуляризации и развитием ремоделирования (разрастание соединительной ткани) [317, 417].

В конечном итоге развивается гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) и дилатация камер сердца, с ретроградным вовлечением в патологический процесс левого предсердия, сосудистого русла малого круга кровообращения и паренхимы легочной ткани. Увеличенные преднагрузка и постнагрузка неизбежно ведут к повышенной работе сердца и потреблению миокардом кислорода, возникновение дисбаланса между величиной коронарного кровотока и потреблению миокардом кислорода, что является основой развития ишемической болезни сердца [54, 263, 493]. Кроме того, на фоне гипоксии активируется синтез тромбосана А₂, что в сочетании с повышением показателей гематокрита вызывает микроциркуляторные нарушения в миокарде левого желудочка, способствует развитию коронарораспазма, сердечной недостаточности [427].

Гипоксия способствует активации свободнорадикального окисления, повышению порога болевой чувствительности соответствующих центров мозга, что создает фон для развития безболевой ишемии миокарда (ББИМ) и нарушений сердечного ритма [38, 43, 85, 239]. Гипо-

ксия также влияет на синтез эндотелинов, стимулируя экспрессию гена эндотелина-1, продукцию эндотелина-1 и его рецепторов типа А в эндотелиальных и гладкомышечных клетках. С точки зрения некоторых авторов, это может быть связано как с ее влиянием на метаболическую активность мембраны тромбоцитов (активизация метаболизма арахидоновой кислоты), так и с влиянием гипоксии на функциональную активность эндотелия [527]. В литературе есть данные о связи системной гипоксии с процессами активации воспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α), интерлейкинов (ИЛ) 1,6), мононуклеарами периферической крови и оксидативным стрессом [325, 226, 341]. Следовательно, учитывая системность гипоксемии при ХОБЛ, ее можно считать потенциальным фактором нарушения эластичности сосудистого русла и прогрессирования атеросклероза.

Значение оксидантного повреждения в патогенезе ишемической болезни сердца известно достаточно давно, а роль оксидативного стресса в патогенезе ХОБЛ привлекает все большее внимание исследователей последние десять лет. В ряде научных работ отечественных и зарубежных ученых отмечается, что оксидативный стресс играет одну из основных ролей в патогенезе хронической обструктивной болезни легких, поскольку бронхолегочная система, в этом отношении, является наиболее уязвимой, вследствие повышенной возможности протекания свободнорадикальных реакций в легких [11, 70, 215, 219, 248, 300, 468]. По данным Е.М. Drost et al. (2005) установлено, что оксидативному стрессу у больных с ХОБЛ могут способствовать инфекции дыхательных путей [349].

Известно, что оксидативный стресс при хронической обструктивной болезни легких носит не только местный, но и системный характер, о чем свидетельствует нарушение системы оксидант/антиоксидант в периферической крови и моче у больных с заболеваниями легких [349, 391]. Как проявление системного прямого и непрямого (через высвобождение цитокинов, снижение деформируемости нейтрофилов) характера оксидативного стресса рассматривается секвестрация нейтрофилов в легочное микроциркуляторное русло у курильщиков и у пациентов с ХОБЛ [399, 468]. Продукты окисления липидов стимулируют актив-

ность протеинкиназы C, высвобождение кальция, нарушают репликацию эндотелиальных клеток и ангиогенез, индуцируют апоптоз [405, 515].

Являясь непосредственным участником патогенеза ХОБЛ, продукты оксидативного стресса влияют на сосудодвигательную и нитрооксидпродуцирующую функцию эндотелия [193, 300]. Одним из наиболее убедительных механизмов NO-дисфункции при ХОБЛ считается гиперактивация процессов свободнорадикального окисления [190, 417, 524]. Неконтролируемая генерация активных форм кислорода, в частности пероксинитрита, вызывает повреждение белков, липидов, нуклеиновых кислот, ферментов, биомембран клеток, с которыми тесно связаны механические свойства артерий (эндотелиоцитов и гладких миоцитов) [398, 529].

В научных исследованиях ряда ученых продемонстрировано повышение уровня изопростагландина PF-III (продукт пероксидации липидов) у пациентов с легочной гипертензией, что, по мнению авторов, поддерживает гипотезу об участии оксидативного стресса в патогенезе легочной гипертензии, дисфункции респираторной мускулатуры [86, 395, 399]. Все это свидетельствует о развитии поражения не только дыхательных путей, но легочной и системной циркуляции, что может приводить к повреждению эндотелия и формированию эндотелиальной дисфункции и влиять на ригидность сосудистой стенки, что способствует развитию синдрома взаимного отягощения и прогрессированию атеросклероза. Поэтому дальнейшее изучение влияния оксидативного стресса на сосудистую жесткость является актуальным.

В литературе имеется достаточно доказательств, что дисфункция эндотелия является составной частью патологического процесса и первичным пусковым механизмом практически всех заболеваний, отягощающая их дальнейшее течение [17, 41, 44, 152, 213, 518]. Известно, что при выраженной дисфункции эндотелия эндотелиоциты, с измененным фенотипом, сами способны активно продуцировать коллагеновые волокна [42]. Кроме того, физиологические механизмы вазопротекции тесно связаны с нормально функционирующим эндотелием, в частности, с конституциональным базальным синтезом NO. При ХОБЛ эндо-

телей с нарушенным фенотипом экспрессирует в большом количестве ангиотензинпревращающий фермент и эндотелин-1, который обладает мощной длительной вазоконстрикторной активностью как тканевой паракринный фактор, так и циркулирующий в крови гормон, регулирующий тонус артериальных и венозных сосудов [193]. В настоящее время предполагается, что секреция эндотелина-1 может расти в ответ на фактически любой локальный воспалительный процесс или любое изменение местного кровообращения, способствовать развитию сосудистого ремоделирования [60, 75, 192, 515]. В тоже время, вопросы состояния эндотелиальной функции при сочетании ХОБЛ и ИБС, освещены недостаточно и являются приоритетной научной задачей. Кроме того, ведущими специалистами также подчеркиваются, что в настоящее время отсутствует оптимальная методика изучения различных аспектов состояния сосудистого эндотелия [339].

Таким образом, дальнейшее изучение влияния гипоксии, оксидативного стресса и дисфункции сосудистого эндотелия на сосудистую ригидность поможет как в понимании патогенеза сочетанной патологии, так и в дальнейшей тактике ведения этих больных.

1.3. Роль иммунных механизмов в прогрессировании коморбидного течения ХОБЛ и ИБС

Совместное течение ХОБЛ и ИБС подчиняется закону взаимного отягощения. Такому течению сочетанной патологии способствуют определенные патогенетические факторы, одним из которых является развитие иммунодефицитного состояния, важную роль в формировании которого играют нарушения функционирования системного иммунитета. Несмотря на то, что патогенез формирования хронического воспалительного процесса в легких сложен и включает в себя нарушения функционирования различных систем организма, одна из ведущих ролей, по мнению ряда исследователей, принадлежит именно иммунопатологическим механизмам.

Иммунологическими исследованиями установлено, что при заболеваниях органов дыхания нарушения иммунной системы служат одним из основополагающих факторов развития и поддержания хронического

воспалительного процесса в легких. По мнению М.В. Антонюк (2009), О.О. Воронковой (2009) и ряда других исследователей, хронизация воспалительного процесса при ХОБЛ, частые рецидивы, торпидность к лечению в значительной степени обусловлена нарушениями позитивной и негативной иммунорегуляции, а именно: угнетением хелперно-индукторного звена иммунитета, фагоцитарной активности нейтрофилов и альвеолярных макрофагов, снижением уровня иммуноглобулинов, интерферона, лизоцима, лактоферрина [20, 26, 47, 121, 129, 194].

Для ХОБЛ характерно поддержание персистирующего воспаления в дыхательных путях в ответ на внешнее воздействие табачного дыма, сопровождающееся преимущественно накоплением нейтрофилов и Т-лимфоцитов хелперов первого типа. Хроническое воспаление, в данном случае, сопровождается образованием участков эмфиземы, изменением количества и состава экстрацеллюлярного матрикса [375]. Такие изменения выражены в большей степени в периферических отделах дыхательных путей и сопровождаются прогрессирующей обструкцией и remodelированием ткани легкого [200].

При разрушении нейтрофилов выделяется большое количество протеаз. Очевидно, что антипротеолитическая система (α 1-антитрипсин, тканевые ингибиторы протеаз TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3) не может противостоят увеличивающейся концентрации и активности протеолитических ферментов: наблюдается аутолиз межальвеолярных перегородок и разрушение эластического каркаса легких [11, 420, 452]. Это приводит к развитию центриацинарной эмфиземы, а у пациентов с наследственным дефицитом α 1-антитрипсина – к панацинарной эмфиземе и появлению ее клинического признака – дыхательной недостаточности. Когорта пациентов с ХОБЛ неоднородна, у одних больных преобладает эмфизематозное поражение ткани легкого, у других – выраженная обструкция бронхов мелкого и среднего калибра за счет гиперсекреции и необратимого сужения просвета бронха, обусловленного склеротическими изменениями. Различные проявления болезни (фенотипы), вызванные одним повреждающим фактором (сигаретный дым), по всей видимости, свидетельствуют о различиях биомолекулярных и клеточных механизмах ХОБЛ.

Согласно современным представлениям, в определении фенотипических особенностей течения ХОБЛ большое значение придается дисфункции регуляторной субпопуляции Т-клеток (Т-reg-лимфоцитов) [293, 354, 420]. Поскольку иммунитет является сложной иерархической многокомпонентной структурой с множеством соподчиненных составных элементов, функционирующих согласно определенным закономерностям, то определенный, даже незначительный дефект работы этой системы, может служить причиной несостоятельности ответа организма на повреждение в наибольшей степени проявляющегося при сочетанной патологии. Реализация неспецифических и специфических иммунных реакций при ХОБЛ и ИБС связывается с влиянием на различные гомеостатические системы организма целого ряда универсальных медиаторов, среди которых особое место занимает цитокиновая сеть, контролирующая процессы реализации иммунной и воспалительной реактивности, а также межклеточную кооперацию [25, 64, 119].

В настоящее время в качестве неотъемлемой части патогенеза и ХОБЛ и ишемической болезни сердца рассматривается системная воспалительная активность, проявляющаяся взаимодействием про- и противовоспалительных цитокинов [19, 136, 185, 269, 500]. Согласно современным представлениям, иммуновоспалительная активация является не только маркером дестабилизации течения атеросклеротического процесса, но и независимым фактором высокого сердечно-сосудистого риска [224, 331, 438, 531]. Известно, что провоспалительные цитокины (ФНО- α , ИЛ-1,6,8) рассматриваются как атерогенные, а противовоспалительные факторы (ИЛ-4,10), так атеропротекторные медиаторы [47, 119, 240]. Научные результаты ряда исследований показывают, что при ХОБЛ регистрируется гиперцитокинемия как за счет провоспалительных интерлейкинов (ИЛ-6,8; ФНО- α), так и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4,10) [96, 120, 123, 471]. По мнению других исследователей, при ХОБЛ происходит активация только провоспалительных цитокинов [83, 196].

Таким образом, данные литературы свидетельствуют, что иммунные нарушения являются важным патогенетическим звеном прогрессирования бронхиальной обструкции и ишемии сердца. Однако эти иссле-

дования преимущественно касаются изолированного течения ХОБЛ и ИБС, в то время как при сочетанной патологии они носят фрагментарный характер и не позволяют представить системное представление о характере иммунных нарушений и их связи с клиническими проявлениями. В медицинских научных обзорах практически отсутствуют данные о взаимодействии лимфоцитов с гранулоцитами, которые отражают функциональную активность клеточного иммунитета, при ХОБЛ в сочетании с ИБС, а также не изучено диагностическое значение розеткообразующих лимфоцитов у больных с данной сочетанной патологией.

Следовательно, дальнейшее исследование особенностей состояния системного иммунитета при ХОБЛ сочетанной с ИБС является актуальным, так как расширение представлений об особенностях функционирования иммунной системы при данной коморбидной патологии может способствовать разработке новых диагностических, лечебных и профилактических мероприятий.

1.4. Системное воспаление при ХОБЛ как фактор риска сердечно-сосудистой патологии

В настоящее время в качестве неотъемлемой части патогенеза ХОБЛ рассматривается системная воспалительная активность. Концепция системной воспалительной реакции, или системного воспаления, у больных ХОБЛ относительно нова и механизмы, лежащие в его основе, пока изучены недостаточно. Среди них важное место отводится курению, гипоксемии, малоподвижному образу жизни и системному воспалению [308, 372, 391, 425, 459]. Основная локализация воспаления при ХОБЛ – малые дыхательные пути, но активное воспаление присутствует также и в крупных бронхах, и в легочной паренхиме, и в легочных сосудах [294, 296, 327, 363, 367].

При ХОБЛ частой находкой является повышение уровня биологических маркеров воспаления в периферической крови: С-реактивного белка (СРБ), фибриногена, лейкоцитов, провоспалительных цитокинов – ИЛ 1 β , 6, 8, ФНО- α [9, 127, 338, 369, 431, 510]. Известно, что экспрессия различных молекул адгезии на поверхности нейтрофилов (LFA-1-CD11a/CD18, Mac1CD11b/CD18, L-селектин) и на эндотелии (ICAM-1)

является одним из значимых этапов патогенеза хронической обструктивной болезни легких [277]. Ряд авторов указывает на повышение концентрации циркулирующих интерлейкинов-6,8,10, ФНО- α , лейкоцитарных молекул адгезии (сICAM-1), E-селектина и острофазовых белков, включая С-реактивный белок, у больных ХОБЛ не только в период обострения, но и в стабильном состоянии [47, 304, 425, 503, 521].

В мет-анализе W.Q. Gan et al., включавшем 14 исследований показано, что у больных ХОБЛ стабильного течения уровень противовоспалительных цитокинов и других медиаторов системного воспаления (лейкоциты, СРБ) значительно превышали таковые в группе сравнения и выраженность воспалительного ответа прогрессивно увеличивалась по мере снижения значения объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁) [361]. Обращает на себя внимание тот факт, что эти изменения сохраняются у больных ХОБЛ и вне обострения [39].

Однако, точные причины развития системного воспаления при ХОБЛ на сегодняшний день не вполне ясны. Предполагается, что взаимосвязь между местным (бронхолегочным) и системным воспалением осуществляется несколькими путями: 1) выход стресс-индуцированных цитокинов и свободных радикалов из бронхолегочной системы в системную циркуляцию; 2) активация лейкоцитов периферической крови или клеток-предшественников в костном мозге; 3) стимуляция костного мозга и печени провоспалительными медиаторами [361]. Стимуляция данных органов приводит к еще большей продукции цитокинов, лейкоцитов, тромбоцитов и фибриногена [495]. Наличие в системной циркуляции клеток воспаления и провоспалительных медиаторов у больных ХОБЛ не может не приводить к повреждению внутреннего слоя сосудистой стенки – эндотелия [394, 517].

По данным литературы к основным системным проявлениям при ХОБЛ относятся: анемия, остеопороз, кахексия, дисфункция скелетных мышц и сердечно-сосудистые эффекты [65, 93, 117, 158, 288, 291, 347]. Предполагается, что хроническое персистирующее системное воспаление, присутствующее при хронической обструктивной болезни легких, вносит свой вклад в патогенез атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний у больных ХОБЛ [318, 530].

Проанализировав данные эпидемиологического исследования NHNES, включавшего 6629 участников, D.D. Sin, S.F. Man (2003) пришли к выводу, что у лиц с тяжелой бронхиальной обструкцией были выше в 2,18 раз уровни С-реактивного белка, по сравнению с лицами без бронхиальной обструкции [494]. Кроме того, у лиц с бронхиальной обструкцией в 2,1 раза чаще выявлялись электрокардиографические признаки перенесенного инфаркта миокарда. Аналогичные закономерности были выявлены и для других маркеров системного воспаления (С-реактивного белка, сывороточного фибриногена, лейкоцитов, тромбоцитов).

Известно, что С-реактивный белок, который повышен при воспалительных процессах, может усиливать продукцию других цитокинов, активировать систему комплемента, стимулировать захват липопротеинов низкой плотности макрофагами, усиливать адгезию лейкоцитов сосудистым эндотелием, т.е., увеличивать воспалительный каскад [517]. Поэтому не удивительно, что С-реактивный белок является мощным независимым фактором-предиктором сердечно-сосудистой заболеваемости и летальности. Например, по данным Framingham Study, уровни СРБ <1 мг/л, 1-3 мг/л и >3 мг/л соответствовали соответственно низкому, умеренному и высокому риску развития сердечно-сосудистых событий [470]. Кроме того, в исследовании H. Jorра et al. (2006) продемонстрировано, что уровни С-реактивного белка и фактора некроза опухоли- α были выше у больных с легочной гипертензией: 3,6 (медиана) против 1,8 мг/мл и 4,2 против 3,1 пг/мл, соответственно [402].

Однако если роль системного воспаления при изолированной хронической обструктивной болезни легких убедительно продемонстрирована, то актуальными остаются вопросы о взаимосвязи биомаркеров системного воспаления с клиническими особенностями коморбидного течения хронической обструктивной болезни легких с ИБС и сосудистой жесткостью, которая согласно современным представлениям, является независимым фактором риска кардиоваскулярных осложнений [160, 176, 332, 526]. Изучение данного вопроса, поможет как в понимании патогенеза этой микст-патологии, так и в дальнейшей тактике ведения этих больных.

1.5. Взаимосвязь функциональных нарушений кардиореспираторной системы при сочетанной патологии

Согласно современным представлениям о ХОБЛ, проградцентный характер этого заболевания неминуемо приводит к ремоделированию легочных сосудов и сердца, появлению легочной гипертензии, ХЛС и легочно-сердечной недостаточности [31, 161, 186, 263, 322].

Существует точка зрения, что показатель $ОФВ_1$ может быть маркером будущего кардиоваскулярного риска, то есть, прогрессирующее снижение $ОФВ_1$ опосредует манифестацию внелегочных заболеваний, негативно отражаясь на величине общей и кардиоваскулярной смертности [512, 534]. Исследование N. R. Anthonies et al. (2002) продемонстрировало, что уменьшение $ОФВ_1$ на 10% при ХОБЛ увеличивало прирост всех смертей на 14%, кардиоваскулярных смертей – на 28%, нефатальных коронарных событий – на 20% [282]. С другой стороны, результаты поперечного исследования M. Zureik et al. (2001) продемонстрировало взаимосвязь между $ОФВ_1$ и скоростью пульсовой волны (СПВ) у 194 практически здоровых мужчин среднего возраста без наличия коронарной болезни сердца [537]. Авторы показали, что независимое от всех установленных факторов риска атеросклероза снижение $ОФВ_1$ связано с увеличением скорости пульсовой волны. С каждым падением $ОФВ_1$ на 193 мл СПВ увеличивалась на 2,5 м/с. Снижение $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ было также обратно пропорционально скорости пульсовой волны, что позволяет считать этот показатель независимым фактором риска эндотелиальной дисфункции.

В обзоре литературы, опубликованном D.D. Sin et al. (2005), собраны данные 12 крупных продолжительных популяционных исследований, в которых проанализирована зависимость риска кардиальной смерти от $ОФВ_1$. Авторы показали, что у курящих и некурящих суммарный общий риск кардиальной смерти был практически аналогичным [492]. В исследовании Men Born in 1914 Study частота кардиоваскулярных событий среди курильщиков со снижением $ОФВ_1$ составила 56,0; 41,0 и 22,7 событий на 1000 человек в год [351]. В другом исследовании продемонстрировано, что у больных с наиболее быстрым снижением $ОФВ_1$ за 16 лет риск развития фатальных кардиальных событий возрас-

тал в 3-5 раз, по сравнению с пациентами с замедленным снижением ОФВ₁ [512]. Нарушения вентиляции, играющие ключевую роль в развитии ХОБЛ, могут усугубляться при присоединении ИБС, что является отражением свободнорадикального окисления при сочетанной патологии. Это согласуется с некоторыми литературными данными о преобладании вентиляционных нарушений обструктивного типа у больных со смешанной патологией [490].

В исследованиях Т.А. Батыралиева и соавт. (2007) и других авторов показано, что на фоне длительно текущего патологического процесса (воспаления) в легком с перестройкой бронхиального дерева по типу фиброза, склероза, развития эмфиземы, постепенно формируется гипертензия малого круга кровообращения с гипертрофией миокарда правого желудочка (ПЖ), так называемое «легочное сердце», которое является одной из основных причин прогрессивного ухудшения состояния у больных с сочетанной патологией ХОБЛ и ИБС (повышение среднего давления в легочной артерии (СрДЛА) – более 25 мм рт.ст. в покое) [31, 195, 223, 258]. Этот синдром развивается по двум механизмам: пассивному и облитерирующему.

Пассивный механизм включается при снижении систолической функции или нарушении расслабления левого желудочка. Это приводит к переполнению кровью малого круга кровообращения. Облитерация сосудистого русла – результат длительно текущего воспалительного процесса в дыхательных путях, развития эмфиземы, пневмосклероза, которая способствует уменьшению объема сосудистого русла малого круга кровообращения. При этом возрастает сопротивление току крови, перекачиваемой правым желудочком. Совместное действие пассивного и облитерирующего механизмов развития легочной гипертензии обуславливает значительную перегрузку правых отделов сердца с последующей их декомпенсацией [5, 16, 267, 292, 424, 513]. Длительная работа сердца в таких условиях снижает сократительную функцию миокарда левого желудочка [189, 209, 254]. Поскольку легочная гипертензия способствует прогрессированию, как обструктивных изменений, так и кардиальной патологии, то в лечении пациентов с сочетанной патологией необходимо стремиться к устойчивой компенсации этого синдрома.

Однако в настоящее время нет единого мнения в отношении последовательности структурных, геометрических и функциональных изменений, как левых, так и правых отделов сердца при сочетанной патологии. Согласно данным Л.И. Козловой с соавт. (2005), у больных ИБС при сочетании ее с ХОБЛ основное влияние на гемодинамику оказывает состояние левых камер сердца [102]. В качестве наиболее ранних изменений гемодинамики авторы регистрировали нарушения функции левого предсердия с увеличением его объема и признаки диастолической дисфункции левого желудочка (ДД ЛЖ), позднее – признаки дилатации правого желудочка, еще позже – признаки его гипертрофии и дилатации правого предсердия. Есть сведения, что при ИБС, зачастую, выявляются нарушения диастолической дисфункции правого желудочка на фоне сохраненной сократительной способности левого желудочка. По мнению G. Cerisano et al. (2001), у многих больных с инфарктом миокарда возникает глобальная и регионарная дисфункция правого желудочка, степень которой в значительной степени зависит от локализации и распространенности поражения левого желудочка [321].

Некоторые авторы считают, что ишемическая дисфункция миокарда правого желудочка при ИБС оказывает механически неблагоприятное влияние на функцию обоих желудочков, поскольку приводит к уменьшению преднагрузки левого желудочка и снижению сердечного выброса [355]. Согласно данным Н.Ю. Григорьевой (2010), при стабильной стенокардии не выше III функционального класса при ее сочетании с ХОБЛ не выше II стадии признаки диастолической дисфункции левого и правого желудочков выявляются у всех больных, и происходит только гипертрофия левого и правого желудочков без дилатации полостей [61]. По мнению других авторов, развитие ХЛС сопровождается нарушением диастолической функции обоих желудочков [291, 438]. Как показано в исследовании А.Ю. Рябовой (2008), уже при легком течении ХОБЛ, сочетанной с ИБС, имеются гипертрофия левого желудочка и единичные случаи диастолической дисфункции левого желудочка по I типу (тип «замедленной релаксации»). А при ХОБЛ II стадии отмечается сочетание гипертрофии левого и правого желудочков, увеличивается частота встречаемости диастолической дисфункции левого желудочка и

нарушения диастолической функции правого желудочка по I типу [207]. Ряд авторов придерживается мнения о том, что последовательность изменений правого желудочка зависит от степени вентиляционных нарушений [16, 234].

Среди авторов продолжаются дискуссии об определенном влиянии на функциональное состояние левого желудочка артериальной гипоксемии. Есть мнение, что при ХОБЛ хроническая гипоксия может препятствовать гипертрофии миокарда левого желудочка и является основной для его дистрофических изменений [404]. Есть предположение, что левожелудочковая недостаточность при ХЛС обусловлена сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями [234]. Есть и другие взгляды: так, В.С. Задионченко с соавт. считают, что существует два типа изменений в сердце при ХОБЛ [71]. Для первого типа характерна не столько дилатация, сколько гипертрофия правого желудочка. При втором типе перестройки имеет место сочетание миогенной дилатации правого желудочка с гипертрофией миокарда.

Можно предполагать, что хроническая гипоксия, свойственная ХОБЛ, комплекс легочных и правожелудочковых расстройств гемодинамики сказываются на функциональном состоянии левого желудочка. Возможно, существует какой-то общий фактор, способствующий поражению миокарда в целом, например аутоиммунный или повышенная жесткость миокарда левого желудочка

Следовательно, вопрос о выраженности взаимного влияния ХОБЛ и ишемической болезни сердца на процессы ремоделирования сердца остается открытым, что определяет актуальность дальнейшего его исследования.

1.6. Артериальная ригидность как независимый фактор повышения кардиоваскулярного риска при ХОБЛ

В настоящее время накапливается все больше данных о том, что хроническое персистирующее системное воспаление, оксидативный стресс, воздействие поллютантов сигаретного дыма, гипоксемия, дисбаланс в системе протеазы-антипротеазы, нейрогуморальная дисфункция, присутствующее при ХОБЛ, вносит свой вклад в патогенез атероскле-

роза и сердечно-сосудистых заболеваний. Крупные эпидемиологические исследования продемонстрировали, что ведущей причиной летальности пациентов ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения является не дыхательная недостаточность, как принято считать традиционно, а ИБС и сердечная недостаточность. Согласно данным популяционным исследованиям, риск развития сердечно-сосудистой смертности у больных ХОБЛ увеличен в 2-3 раза, а ведущей причиной летальности при ХОБЛ являются именно сердечно-сосудистые осложнения [490, 493].

В таких проспективных исследованиях как Copenhagen City Heart Study, Buffalo Health Study, Lung Health Study, A Population-based study показана ассоциация между снижением легочных функций, кардиоваскулярной патологией и сердечно-сосудистой смертностью. Представлены данные о том, что показатели $ОФВ_1$ ниже 73-75% от должного увеличивают риск ИБС на 25%, а каждые 10% снижения $ОФВ_1$ увеличивают риск фатальных сердечно-сосудистых событий на 28%, а нефатальных на 20%. Определение артериальной ригидности в настоящее время входит в перечень рекомендуемых методов обследования больных с сердечно-сосудистой патологией для уточнения кардиоваскулярного риска (Европейский консенсус экспертов по артериальной ригидности, 2006; Российские рекомендации по лечению артериальной гипертонии, 2008). Пороговым значением для выявления повышенного риска сердечно-сосудистых осложнений признана величина каротидно-феморальной скорости пульсовой волны больше 12 м/с.

Повышенная ригидность сосудистой стенки, которая, по современным представлениям, является независимым предиктором общей и сердечно-сосудистой смертности, и стоящая в одном ряду с такими классическими факторами риска сердечно-сосудистого риска, как повышение уровня холестерина и среднесуточного давления, может быть одной из причин сердечно-сосудистой дисфункции при ХОБЛ [160, 176, 478, 486].

По мнению Я.А. Орловой, Ф.Т. Агеева (2006), С.В. Недогода (2006), Н.А. Кошелевой, А.П. Реброва (2011), Э.Н. Оттевой и соавт. (2012) и других авторов жесткость артерий является интегральным фактором, определяющим сердечно-сосудистые риски [160, 176, 177, 203].

Сосуды – один из главных органов-мишеней, которые поражаются при разнообразных заболеваниях и состояниях. Увеличение артериальной ригидности является неизменным атрибутом ИБС, будучи, с одной стороны, ее осложнением, а с другой – фактором ее прогрессирования [78, 175, 404]. В ряде исследований доказано, что повышение скорости пульсовой волны в аорте на 4 м/с сверх нормы приводит к возрастанию риска фатального инсульта на 72%, а ее увеличение на 1 м/с увеличивает общий риск смерти на 19% [124, 176, 445].

Известно, что артериальная система обладает двумя основными функциями: проводящей и демпфирующей [365, 416, 478]. Нарушение проводящей функции проявляется при сужении или спазме сосуда. Демпфирующая функция обеспечивает сглаживание осцилляций давления, обусловленных циклическим выбросом крови из левого желудочка и превращением пульсирующего артериального кровотока в непрерывный. Эта способность зависит от эластических свойств артериальной стенки [451, 478]. Нарушение демпфирующей функции связано с увеличением артериальной ригидности, что, в свою очередь, приводит к повышению систолического и пульсового давления, снижению диастолического давления, ускорению отраженной волны [451]. При этом происходит увеличение постнагрузки на левый желудочек, что способствует развитию гипертрофии миокарда, увеличению потребления кислорода, нарушению диастолической функции левого желудочка, снижению сердечного выброса и развитию сердечной недостаточности, что в результате приводит к увеличению сердечно-сосудистой смертности [332, 428, 526]. Взаимодействие между данными компонентами способно повышать артериальную ригидность не только во время непосредственного воздействия на сосудистую стенку, но и в течение длительного времени, запуская порочный круг необратимого повышения сосудистой жесткости [125, 164, 536].

Согласно современным представлениям, при ХОБЛ складываются предрасполагающие условия для повышения сосудистой жесткости. Известно, что изменения в архитектонике стенок сосудов малого круга кровообращения выявляются уже на ранних стадиях ХОБЛ [214, 369, 526]. В ряде исследований показано, что повышение жесткости артери-

альной стенки может носить функциональный (транзиторный) характер, без структурных изменений, вследствие увеличения чувствительности сдвига на эндотелии, временного возрастания концентрации вазоактивных гормонов, медиаторов воспаления (интерлейкин-6, фактор некроза опухоли-альфа, С-реактивный белок), оксидативного стресса, гипоксемии, снижение теста Тиффно [75, 78, 137, 404, 445, 531].

В исследовании Т.А. Бродской установлено, что нарушение АР при ХОБЛ носит устойчивый характер, не нарастает синхронно с тяжестью заболевания, а закономерно повышается при легком и среднетяжелом течении и приближается к нормальным значениям при тяжелой стадии заболевания, что объясняется нарастающей гиподинамией миокарда левого желудочка [39]. Однако природа этих взаимосвязей и механизмы, лежащие в их основе, до настоящего времени остаются дискуссионными и полностью не изучены.

Изучению упруго-эластических свойств артерий при ХОБЛ, сочетанной с ишемической болезнью, посвящены единичные работы [159]. С учетом того, что на скорость пульсовой волны влияет большое количество факторов (возраст, пол, курение, индекс массы тела, сократительная способность левого желудочка, реологические свойства крови) в настоящее время внимание исследователей направлено на изучение кардио-анкло-вазкулярных индексов (CAVI), которые являются более точными и объективными, поскольку отражают истинную жесткость сосудов и не зависят от уровня артериального давления [124, 149, 171, 389, 479, 487]. Наряду с этим, в литературе отсутствуют работы по изучению истинной сосудистой жесткости во взаимосвязи с клинико-функциональными показателями, гипоксемией, оксидативным стрессом, системным воспалением, эндотелиальной сосудистой дисфункцией при ХОБЛ, сочетанной с ИБС, и не выяснено прогностическое значение избыточной артериальной ригидности при данной микст-патологии.

С учетом выше изложенных данных и возрастающего интереса к исследованию истинной жесткости артерий, как надежному предиктору кардиоваскулярного риска, комплексное исследование особенностей ремоделирования сосудистой стенки у больных с сочетанным течением ХОБЛ и ишемической болезни сердца является актуальным.

1.7. Особенности клинической картины и диагностические критерии оценки коморбидного течения ХОБЛ и ИБС

Многие авторы, помимо высокой встречаемости ХОБЛ в сочетании с ИБС, обращают внимание и на особенности клинического течения коморбидной патологии, т.е., когда одно заболевание остается в «тени» другого, что затрудняет их диагностику и диктует необходимость их активного выявления. Ряд авторов указывает на то, что ИБС на фоне ХОБЛ может протекать атипично, без четких корреляций между клинической картиной ИБС и результатами инструментальных исследований, что является одной из причин несвоевременного назначения ангинальных препаратов [22, 79, 88, 96, 262]. Одним из факторов, способствующих атипичному течению ишемической болезни у больных ХОБЛ, рассматривается хроническая гипоксемия, при которой происходит определенная адаптация миокарда к дефициту кислорода и повышение порога болевой чувствительности [59, 258, 418].

В некоторых работах отмечена связь частоты развития безболевого ишемии миокарда с тяжестью течения ХОБЛ. Например, при обследовании данной категории больных Е.Н. Чичерина и соавт. (2007), И.Л. Горелик, Е.Н. Калманова, З.Р. Айсанов (2010) и соавт. отмечают, что частота ББИМ на фоне ХОБЛ и бронхиальной астмы составляет от 48 до 84,4% [54, 254]. Достаточно часто при ХОБЛ встречаются нарушения ритма сердца и проводимости. По данным научных источников установлено, что эпизодам ишемии миокарда левого желудочка при ХОБЛ и ИБС сопутствует развитие различных нарушений ритма по типу тахикардий, аритмий высоких градаций по Лауну, а также удлинение интервала Q-T [43, 57, 305, 309].

Результаты ряда работ свидетельствуют о том, что больные ИБС с эпизодами ишемии миокарда левого желудочка, в том числе безболевыми, представляют собой группу повышенного риска в плане развития сердечно-сосудистых осложнений, по сравнению с больными, у которых они отсутствуют [73, 74, 142, 155, 226]. Однако, если негативное влияние безболевого ишемии миокарда на прогноз больных ИБС доказано, то у больных с ХОБЛ, в том числе и сочетанной с ИБС, недостаточно исследованы ее частота, продолжительность, распределения эпизо-

дов ишемии в течение суток и их прогностическое значение. Кроме этого, пациенты ХОБЛ не получают раннюю адекватную противоишемическую терапию и представляют группу высокого риска в плане развития острой сердечно-сосудистой патологии. Согласно научным результатам исследований Н.Н. Боровкова и соавт. (2006), Т.Ю. Войченко (2007), А.А. Бова (2009) клиническое значение ассоциированной сердечно-сосудистой патологии при ХОБЛ заключается в следующих факторах: патогенетическая взаимосвязь (пульмогенная гипертония), свободнорадикальное окисление, особенности клинического течения, а именно, атипичное течение ИБС без стенокардии, трудности диагностики, проблемы ведения больных [37, 38, 46]. Протекая бессимптомно, болезнь не вызывает опасений у пациента за состояние своего здоровья.

Таким образом, по литературным данным, клиническое течение ХОБЛ сочетанной с ишемической болезнью сердца имеет ряд особенностей, затрудняющих раннюю диагностику ишемии сердца, что делает актуальной проблемой их изучения. В настоящее время в клиническую практику внедрены клинические протоколы диагностики и лечения ХОБЛ и ИБС. Однако стандарты диагностики и лечения данной сочетанной патологии не разработаны. Поэтому врачу в клинической практике приходится ориентироваться на диагностические критерии изолированной патологии.

Диагностика ИБС у больных ХОБЛ в настоящее время базируется на следующих принципах: активное ее выявление (целенаправленный расспрос с использованием стандартизированного опросника Роуза и тщательный анализ клинической картины) и использование дополнительных методов исследования: велоэргометрия, эхокардиография (ЭхоКГ), холтеровское электрокардиографическое мониторирование, нагрузочные тесты и др. [21, 28, 115, 126, 121, 382, 426]. Однако, как указывает ряд авторов, при анализе данных эхокардиографии у больных с бронхолегочными заболеваниями могут возникнуть трудности с интерпретацией данных, поскольку визуальное окно может быть ограничено раздутыми легкими, что усложняет точность измерения в 10-30% случаев [458, 528]. Следует отметить, что нагрузочные пробы не всегда выполнимы, особенно при тяжелом течении заболевания, фатальных

нарушениях ритма. Кроме того, стандартизированный опросник Роуза позволяет активно выявлять больных только с болевой формой ишемической болезни сердца.

Определенные трудности отмечаются в трактовке болевого синдрома в области сердца. Болевые ощущения могут иметь место, как при ИБС, так и при развитии легочного сердца на фоне ХОБЛ [247]. Одышка также рассматривается в качестве клинического эквивалента ишемии миокарда левого желудочка [3, 63, 170, 191, 257]. Выяснить ведущую причину одышки помогает подробный анализ клинической картины и исследование функции внешнего дыхания (ФВД). Снижение показателя жизненной емкости легких при сохраняющемся на прежнем уровне $ОФВ_1$ наводит на мысль о прогрессировании застойных явлений в малом круге [103, 229, 320].

Обострение ХОБЛ, часто сопровождающееся значительным снижением $ОФВ_1$ и нарастанием гипоксии, может спровоцировать обострение ишемической болезни сердца. Ряд авторов указывает, что клинически часто сложно различать сердечную и легочную болезнь как причину одышки, что нередко требует проведения дополнительных функциональных нагрузочных тестов [7, 126, 250, 272, 461]. Нарушения функции внешнего дыхания при ХОБЛ проявляются не только нарушением бронхиальной проходимости, но также изменением структуры статических объемов, нарушением эластических свойств, диффузионной способности легких, что приводит не только к нарастанию одышки, но и к снижению трудоспособности, увеличению степени социальной недостаточности и инвалидизации больного [49, 98, 103, 170]. В Федеральной программе по диагностике и лечению ХОБЛ (2004), GOLD (2009) рекомендовано использование проб с физической нагрузкой (VELOЭРГОМЕТРИИ, 6-МИНУТНОЙ ШАГОВОЙ ПРОБЫ (ТЕСТ 6MWD)) для индивидуального наблюдения и мониторинга течения заболевания [242, 370].

Продолжают привлекать внимание ученых вопросы анализа и оценки субъективной симптоматики, препятствующей дальнейшему выполнению нагрузочного тестирования [53, 97, 115, 228]. Поэтому особую актуальность приобретают поиск нетрудоемких скрининг-тестов отбора пациентов на физическую реабилитацию и разработка ал-

горитмов выбора объема физических нагрузок. В литературе непрерывно накапливаются знания и опыт в оценке и диагностике физиологических и патологических состояний с использованием принципиально новых диагностических подходов. Среди них, в первую очередь, необходимо выделить дисперсионное картирование электрокардиограммы (ДК ЭКГ), дипольную электрокардиотопографию, ЭКГ высокого разрешения, которые позволяют регистрировать параметры электрической активности миокарда, недоступные для обычной электрокардиографии [56, 69]. Несмотря на широкий интерес к этим исследованиям, пока мало работ, анализирующих диагностические возможности дисперсионного картирования ЭКГ при ХОБЛ в сочетании с ИБС.

Таким образом, согласно данным литературы, диагностика сочетанной патологии (ХОБЛ и ИБС) затруднительна. Все это указывает на необходимость комплексного диагностического подхода с учетом особенностей течения ведущей и сопутствующей патологии, поиска дополнительных неинвазивных критериев диагностики ишемической болезни сердца у пациентов ХОБЛ.

1.8. Современные подходы к выбору медикаментозной терапии при коморбидном течении ХОБЛ и ИБС

Основные цели лечения больных хронической обструктивной болезнью легких и ишемической болезни сердца четко сформулированы в Международной программе GOLD (2006-2014 гг.), в Федеральной программе РФ по диагностике и лечению ХОБЛ (2004), Национальном Руководстве по пульмонологии (2009), Национальном руководстве по кардиологии (2010). Реализация этих положений осуществляется по следующим направлениям: снижение влияния факторов риска, осуществление образовательных программ, лечение ХОБЛ и ИБС при стабильном течении и лечение обострения заболеваний, предупреждение прогрессирования болезни; повышение толерантности к физической нагрузке; улучшение качества жизни; снижение смертности.

Анализ научной литературы позволяет сделать вывод, что сочетание ХОБЛ с ИБС значительно затрудняет подбор долгосрочных терапевтических программ. Здесь могут возникать различные проблемы,

связанные, прежде всего, с назначением медикаментозной терапии [1, 10, 27, 79, 467]. Как подчеркивают отечественные и зарубежные исследователи, терапия больных с сочетанной патологией должна быть ранней, комплексной, рациональной и требовать индивидуального подхода, то есть учета возможного влияния препаратов на бронхиальную проходимость, легочную гемодинамику и функцию сердечно-сосудистой системы [15, 37, 96, 225]. При назначении адекватной терапии врач должен руководствоваться соотношением ожидаемой пользы и риска лечения, а в случае постоянного использования бронхолитических препаратов иметь хороший инструмент оперативного контроля над безопасностью их применения [6, 100, 245, 276, 330].

Существенное значение при ведении больных ХОБЛ в сочетании с ишемической болезнью сердца является рациональная программа базисной бронхолитической терапии, в частности, выбор оптимального препарата с учетом не только его эффективности и риска побочных эффектов, но и возможного негативного влияния на сердечно-сосудистую систему, с одной стороны, и его взаимодействия с другими медикаментами, назначаемыми по поводу ИБС, с другой стороны. В настоящее время в патогенетическом лечении хронической обструктивной болезни легких лидирующие позиции занимают М-холинолитик длительного действия – тиотропия бромид и β_2 -адреномиметики – сальмотерол и формотерол [252, 311, 314, 340]. Фармакологические свойства тиотропия бромида позволяют считать его препаратом выбора при лечении пациентов с ХОБЛ при ее сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

По данным мета-анализа S.Kesten et al., включающим 19 рандомизированных контролируемых исследований по изучению эффективности тиотропия бромида у больных ХОБЛ продемонстрировано, что серьезные сердечно-сосудистые нежелательные эффекты, такие как, летальность от сердечно-сосудистых заболеваний, остановка сердца, инфаркт миокарда среди больных, получавших тиотропий, встречались не чаще, чем среди получавших плацебо [406, 504]. В отличие от тиотропия бромида, при использовании β_2 -адреномиметиков, как показано в исследованиях D.H. Au et al. (2002) и систематическом обзоре S.R. Sal-

peter, T.M. Ormiston, E.E. Salpeter (2004), риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (желудочковая тахикардия, инфаркт миокарда, внезапная смерть) увеличивается [286, 480].

Обострение хронической обструктивной болезни легких является одной из лидирующих причин обращения больных за медицинской помощью [499]. Частое развитие обострений у больных ХОБЛ приводит к длительному ухудшению (до нескольких недель) показателей функции дыхания и газообмена, более быстрому прогрессированию заболевания, значимому снижению качеству жизни больных и сопряжено с существенными экономическими расходами на лечение (75,5%), а также является основной причиной смерти больных [12, 346]. Однако вопрос об эффективной и безопасной противовоспалительной терапии больных ХОБЛ по-прежнему остается неразрешенным. В связи с этим весьма актуальна проблема поиска эффективного противовоспалительного средства, в частности выбор оптимального препарата с учетом не только его эффективности и риска побочных эффектов, но и возможного негативного влияния на сердечно-сосудистую систему и взаимодействия с другими медикаментами, назначаемыми по поводу ИБС [33, 266].

Согласно современным данным, ингаляционные глюкокортикостероиды могут улучшать прогноз сердечно-сосудистых событий у больных ХОБЛ [244, 392, 456, 492, 494]. Как выяснилось относительно недавно, ингаляционные глюкокортикостероиды представляют определенный интерес как препараты, способные уменьшать выраженность системного воспаления при ХОБЛ. Так, D.D. Sin et al. (2004) продемонстрировали снижение концентрации сывороточного СРБ и ИЛ-6 при приеме флутиказона 1000 мкг/с и перорального преднизона 30 мг/с в течение 2 нед. по сравнению с группой плацебо [491].

В ретроспективном эпидемиологическом исследовании L.Huiart et al. (2005) показано, что ингаляционные глюкокортикостероиды у больных ХОБЛ позволяют снизить риск развития инфаркта миокарда, причем максимальный благоприятный эффект, а именно снижение риска инфаркта миокарда на 32%, был отмечен в группе больных, принимавших более низкие дозы [292]. В ходе проведенного post-hoc анализа крупного исследования EUROSCOP эффективности лечения больных

ХОБЛ ингаляционным будесонидом (С.G. Lofdahl et al., 2007) пришли к заключению о возможном протективном эффекте глюкокортикостероидов против развития сердечно-сосудистых событий [422]. Однако до сих пор продолжается дискуссия по поводу применения ингаляционных глюкокортикостероидов. С одной стороны, это обусловлено специфичностью механизмов воспаления при ХОБЛ и недостаточной их эффективностью при данной патологии [135], с другой, тем, что ингаляционные глюкокортикостероиды, по рекомендациям GOLD (2010), назначаются при III-IV стадии ХОБЛ с ежегодными обострениями.

Перспективным направлением в противовоспалительной терапии является применение нового класса препаратов – ингибиторов фосфодиэстеразы-4. Это соединение является ключевым регулятором метаболизма АМФ практически во всех структурных и провоспалительных клетках при ХОБЛ [505].

Совсем неожиданно внимание пульмонологов привлекли «нереспираторные» препараты – статины, благодаря своей способности влиять на системное воспаление при ХОБЛ. Известно, что наряду с гиполипидемическим действием статины оказывают противовоспалительный, антиишемический эффекты, путем подавления маркеров воспаления (плейотропное свойство) [227, 333, 472]. Наличие у препаратов группы статинов противовоспалительного и иммуномодулирующего эффектов позволило ряду авторов высказать предположение о положительном влиянии данных лекарственных средств на исход инфекционных заболеваний, сопровождающихся неконтролируемым иммунным ответом, в том числе и ХОБЛ [332, 453].

В когортном ретроспективном исследовании V. Soyseth et al. (2008) продемонстрировано снижение летальности больных ХОБЛ на фоне приема статинов [498]. В исследование было включено 854 больных ХОБЛ в течение 1,9 лет после развития обострения. Наблюдатели установили, что общая летальность больных в группе больных, получавших статины, составила на 1 тыс. человеко-лет 110 человек и 191 – среди пациентов их не получавших статины. При учете приема больными ингаляционных глюкокортикостероидов относительный риск развития летального исхода составил 0,75 (95% ДИ 0,58-0,98), при приеме

только ингаляционных глюкокортикостероидов – 0,69 (95% ДИ 0,36-1,3), при приеме только статинов – 0,39 (95% ДИ 0,22-0,67), при приеме ингаляционных глюкокортикостероидов и статинов (n -trend <0,001).

Согласно результатам проведенного исследования (F.J. Frost et al., 2007; A.I. Vlamoun et al., 2008) приём статинов также сопровождался статистически значимым снижением риска развития летального исхода ХОБЛ [302, 357]. Результаты экспериментальных исследований и клинических наблюдений, проведенных О.А. Цветковой и соавт. (2011) демонстрируют снижение прогрессирования ХОБЛ и смертности от сердечно-сосудистых осложнений на фоне применения статинов [243]. Согласно опубликованным данным другого крупного исследования, у больных, принимавших статины, по сравнению с группой контроля, темпы снижения ОВФ₁ и ФЖЕЛ были более медленными [302]. Наиболее логичным объяснением эффектов статинов, по мнению F.J. Frosta et al. (2007), S. Yanda et al. (2009), О.А. Цветковой и соавт. (2011) у больных ХОБЛ является их влияние на воспаление [243, 358, 533]. Статины должны обязательно быть назначены пациентам высокого и очень высокого риска развития ИБС, для которых справедливо правило: чем меньше уровень холестерина липопротеидов низкой плотности, тем лучше [67, 327, 472, 477, 483, 485]. В широкомасштабных клинических исследованиях со статинами продемонстрировано, что снижение числа сердечно-сосудистых осложнений прямо пропорционально степени снижения уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП).

Среди статинов особое внимание привлекает ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы четвертого поколения розувастатин. В нескольких крупных исследованиях показано, что розувастатин снижает уровень холестерина липопротеидов низкой плотности на 48,8%, повышает концентрации холестерина липопротеидов высокой плотности на 8% и апо-АI – на 6,7%, уменьшает частоту острых сердечно-сосудистых событий [290, 333, 410]. Наряду с этим розувастатин улучшает функцию эндотелия опосредованно, через нормализацию липидного спектра крови, и с помощью воздействия на эндотелий, вследствие усиления сосудорасширяющих и снижения активности сосудосуживающих стимулов в

стенке сосудов. Кроме этого данный препарат ингибирует агрегацию тромбоцитов, изменяя содержание холестерина в их мембране, и снижает содержание изопростаноидов, являющихся маркерами оксидативного стресса и сильными активаторами тромбоцитов, уменьшает адгезию лейкоцитов к эндотелию в ответ на воздействие провоспалительных медиаторов (фактор активации тромбоцитов, лейкотриен В₄), ингибирует экспрессию С-реактивного белка в гепатоцитах человека, снижает уровень провоспалительных цитокинов и повышает концентрацию интерлейкина-4.

Следовательно, дальнейшее исследование противовоспалительной эффективности статинов в комплексном лечении больных ХОБЛ, сочетанной с ИБС, с учетом клинико-функционального течения данной патологии весьма актуально.

Среди всех лекарственных средств, доказавших свое положительное влияние на течение сердечно-сосудистых заболеваний, бета-адреноблокаторы занимают лидирующие позиции у больных с артериальной гипертонией, ИБС (стенокардией, инфарктом миокарда), сердечной недостаточностью, тахиаритмиями. Они снижают риск и частоту сердечно-сосудистых осложнений, положительно влияют на клинические проявления заболевания и улучшают качество жизни больных с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также при сочетанной патологии [87, 287, 401].

В ранних исследованиях неселективные β-адреноблокаторы назначали для лечения кардиальной патологии в очень высоких дозах в результате чего отмечались такие побочные действия, как бронхоспазм, утомляемость, депрессия. Несмотря на отсутствие других подтверждений, данное утверждение стало широко распространенным, и врачи стали избегать назначения β-адреноблокаторов при малейшем упоминании о наличии у пациента обструктивных нарушений. В дальнейшем было показано, что кардиоселективные β-адреноблокаторы, обладающие высоким сродством к β₁-рецепторам, по сравнению с β₂-рецепторами (более чем в 20 раз), не вызывают подобных побочных реакций и снижают риск сердечно-сосудистых осложнений при сочетании ХОБЛ с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Это отражено в голландском ретроспективном обсервационном исследовании при участии 3371 пациента, которым выполнялась кардиоваскулярная операция в период между 1990 и 2006 гг. в Erasmus Medical Center, Роттердам [347]. Исследование включало 1265 (39%) пациентов с ХОБЛ, из которых 462 (37%) принимали кардиоселективные β -адреноблокаторы. Было показано, что в течение 30 дней после хирургического вмешательства 16 (4%) пациентов с ХОБЛ, получавших β -адреноблокаторы умерли. В отличие от этого, 66 человек (8%), которые не получали β -адреноблокаторы, умерли в течение этого же срока ($p=0,001$). За весь период наблюдения умерли 184 (40%) пациента с ХОБЛ на терапии β -адреноблокаторов и 532 (67%) без нее ($p<0,001$).

Исследование D.N. Au et al. (2004) также продемонстрировало, что прием β -адреноблокаторов, по сравнению с антагонистами кальция, снижал смертности от всех причин у больных ХОБЛ и не влиял на риск развития обострений ХОБЛ. В другом исследовании сравнивалось влияние карведилола, метопролола сукцината и бисопролола на показатели ОФВ₁ у больных с хронической сердечной недостаточностью ($n=51$), имеющих сопутствующую ХОБЛ ($n=35$). У имеющих ХОБЛ показатели ОФВ₁ были ниже в группе больных, получавших карведилол, и выше в группе, получавшей бисопролол: карведилол 1,85 мг/сут (95% ДИ: 1,67-2,03); метопролол 1,94 мг/сут (95% ДИ: 1,73-2,14); бисопролол 2,0 мг/сут (95% ДИ: 1,79-2,22); $p<0,001$) [475]. Толерантность к физической нагрузке также не ухудшалась, хотя и имела место тенденция к уменьшению пикового потребления кислорода – $15,8\pm 4,28$ и $14,78\pm 4,88$ ($p<0,09$), особенно в группе тяжелых больных (ХОБЛ III-IV стадии) – $12,77\pm 3,81$ и $10,79\pm 4,92$ ($p<0,067$).

Описанные изменения, по-видимому, объясняются малыми размерами выборки и естественной вариабельностью показателя, которая по данным литературы достигает 9% [407]. Подобная динамика под влиянием β -адреноблокаторов может объясняться некоторыми особенностями патогенеза ХОБЛ. В частности, у больных ХОБЛ имеет место повышение адренергической активности, которую β -адреноблокаторы снижают за счет своего основного действия. Однако известно, что, наряду с благоприятным влиянием на прогноз, бета-адреноблокаторы обладают

важным и существенным недостатком – потенциально негативным влиянием на бронхиальную проходимость. Появление β -адреноблокаторов III поколения небиволола, обладающего высокой β_1 -селективностью и дополнительными вазодилатирующими свойствами, значительно расширяет возможности лечения у больных ХОБЛ. Эффективность и безопасность применения небиволола и бисопролола доказана для разных категорий больных ХОБЛ или бронхиальной астмой, в частности, у лиц пожилого и старческого возраста, больных с нарушениями ритма, сердечной недостаточностью [80, 122, 167, 237, 335].

Между тем, исследования, посвященных пролонгированному контролю за бронхолегочной системой и течением адекватно пролеченной ХОБЛ при ее сочетании с ишемической болезнью сердца современными поколениями β -адреноблокаторов (в частности небивололом) в отечественной литературе немногочисленны, что обуславливает необходимость дальнейшего исследования.

1.9. Реабилитационные программы при ХОБЛ

Согласно данным литературы проблема реабилитации больных с заболеваниями органов дыхания стоит весьма остро. Следует отметить, что в последние годы произошли существенные изменения как в понимании самой сущности реабилитации пациентов, страдающих патологией легких, так и в наполнении самих реабилитационных программ. В исследованиях А.С. Белевского (2007), М.А. Рассуловой и соавт. (2007), Л.А. Степанищевой (2007), Н.М. Саликовой (2010), Н.Н. Мещерякова и соавт. (2012) отмечается ценное свойство патогенетически ориентированной немедикаментозной терапии – способность повышать резервные, адаптационные возможности, неспецифическую резистентность организма, оптимизировать процессы регуляции [34, 146, 201, 210, 218].

По мнению ряда авторов, обосновано использование физических методов лечения, которые можно назначать самостоятельно (при легком течении заболевания, в фазе ремиссии) и в комплексе с лекарственными средствами [62, 76, 77, 173, 174, 509]. По данным, приведенным в работах N. Ambrosino (2006), R. Guell (2008) и других авторов, принятые в мировой практике подходы физического воздействия к пациентам с

ХОБЛ заключаются в длительных тренирующих упражнениях периферической мускулатуры, направленных на увеличение их силы и выносливости [279, 310, 373, 376, 490, 514]. Для пациентов с ХОБЛ на всех стадиях течения процесса высокой эффективностью обладают физические тренирующие программы, повышающие толерантность к физической нагрузке и уменьшающие одышку и усталость (уровень доказательности А).

В пульмонологической и кардиологической реабилитации физическая тренировка рассматривается как основное мероприятие по улучшению физических возможностей пациента. Помимо прямого улучшения функции периферической мускулатуры, физические тренировки способствуют улучшению мотивации, улучшают настроение, уменьшают симптомы болезни и положительно влияют на сердечно-сосудистую систему [14, 34, 202, 363]. Кроме того, в исследованиях I. Vivodtzen et al. (2010) показано, что десятипроцентное снижение АР, полученное в результате физических упражнений, сравнимо с приемом статинов [522].

Однако предметом дискуссии является активизация двигательного режима с заболеваниями органов дыхания на стационарном этапе. Некоторые авторы придерживаются мнения, что на этом этапе сдержанность предпочтительнее, другие считают неправильным противопоставление режима покоя режиму движений. Клинический опыт, как обобщено в работе А.Г. Малявина и соавт. (2010), показывает, что физическая нагрузка, применяемая дозированно и по специальной методике, которая начинается с первого дня пребывания больного в стационаре по поводу обострения, может существенно улучшить результат традиционного лечения и сократить сроки наступления ремиссии [138].

Механизмы действия такой терапии многогранны и включают в себя оптимизацию паттерна дыхания за счет улучшения дыхательной мускулатуры, циркуляции крови в системе легочной артерии, функционирования сосудов головного мозга, периферических мышц, суставов и снижения гиперинфляции. Клинически это проявляется снижением одышки, улучшением переносимости физической нагрузки, когнитивных способностей с первых дней занятий, причем максимальный эффект достигается к концу второй недели [210]. Предполагается, как ана-

лизируется в работе В.И. Бакшеева (2011), Н.С. Айрапетовой и соавт. (2007), что эффективность физических тренирующих программ может быть обусловлена даже однократным проведением комплекса реабилитационных мероприятий в стационарах, амбулаторных и домашних условиях [14, 30].

В исследовании А.Н. Кузнецова и соавт. (2010) отмечается целесообразность дифференцированного назначения физических методов лечения с учетом превалирующих механизмов их действия, клинической картины заболевания и сопутствующей патологии [128]. Важно использовать методы физической терапии превентивно для повышения устойчивости организма к неблагоприятным условиям внешней среды и тренировки его функциональных систем. Такой подход способствует восстановлению трудоспособности, повышению эмоционального фона, улучшению качества жизни, т.е., имеет первичную профилактическую направленность.

Ф.Ю. Мухарлямов и соавт. (2005), предлагает проводить физическую реабилитацию с использованием циклических и силовых тренажеров, что позволяет максимально эффективно активизировать бронхиальный дренаж и улучшать легочную вентиляцию [154]. Это объясняется комбинированным применением тренажеров, осуществляющих движения различных групп мышц в различных пространственных направлениях, при этом главное внимание уделялось правильной постановке дыхания во время движения.

Между тем, вопросы физической реабилитации пациентов с сочетанным течением ХОБЛ и ИБС в литературе практически отсутствуют. Кроме того, в настоящее время нет стандартов проведения физической реабилитации пациентов с данной ассоциированной патологией.

Вынужденное использование большого спектра фармакологических препаратов неизбежно приводит к развитию токсических, аллергических реакций, тахифилаксии, депрессии иммунитета. Уменьшение лекарственной нагрузки и зависимости является актуальной задачей. Разработка реабилитационных программ в настоящее время, как отмечает Н.С. Айрапетова и соавт. (2007), является приоритетным направлением медицины в целом, и пульмонологии в частности [14]. При этом опти-

мизация кардиореспираторных взаимоотношений является важной составной частью немедикаментозного восстановительного лечения пациентов с ХОБЛ.

Медикаментозные методы воздействия на основные патогенетические механизмы ХОБЛ и ИБС обладают различной эффективностью, но далеко не всегда с их помощью удается достичь желаемого эффекта. Кроме того, некоторые из этих методов имеют ограничения или противопоказания к применению при коморбидном течении ХОБЛ и ИБС. В связи с этим возрастает роль использования в комплексном лечении больных с данной микст-патологией немедикаментозных методов лечения, в частности физиолечения с использованием природных факторов. В своих исследованиях Л.Д. Госн и соавт. (2005) отмечают благоприятную динамику физикальных данных у больных ХОБЛ под влиянием комплексных физиотерапевтических воздействий: улучшение характера дыхания, укорочение фазы выдоха, исчезновение или уменьшение количества хрипов в бронхиальном дереве, улучшение звучности тонов сердца, уменьшение или исчезновение акцента II тона над легочной артерией, урежение частоты сердечных сокращений [55]. Ряд авторов, наряду с положительными изменениями клинического состояния большинства больных ХОБЛ на фоне физиолечения с использованием природных факторов, отмечают положительную динамику параметров лабораторных и инструментальных методов исследования, свидетельствующую об улучшении функционального состояния систем, вовлеченных в патологический процесс и в первую очередь бронхиального аппарата [62, 147, 201].

Наряду с этим, вопросы физиолечения в составе комплексной терапии сочетанной патологии на раннем этапе остаются мало изученными. Особенное значение в этом плане приобретает активное использования местных природных факторов, применение которых не требует дополнительной акклиматизации и существенных экономических затрат.

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ, МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ТЕРАПИИ

2.1. Клиническая характеристика обследованных пациентов

Для изучения особенностей клинико-функционального течения ХОБЛ, сочетанной с ИБС, были отобраны наиболее часто встречающиеся группы данных патологических состояний: ХОБЛ II стадии (среднетяжелое течение) и стабильная стенокардия II функционального класса (ФК), как проявление ИБС.

Проведено комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование 252 пациентов, находившихся на лечении в специализированных пульмонологическом и кардиологическом отделениях МБУЗ «Городская клиническая больница» и клиники ФГБУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» СО РАМН в 2006-2012 гг. Из них 89 больных ХОБЛ, сочетанной с ИБС, наблюдались далее в МБУЗ «Городская поликлиника №1» и поликлинике ФГБУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» СО РАМН в течение 1 года.

Пациенты были разделены 3 группы: основная группа включала 136 больных ХОБЛ II стадии (среднетяжелое течение) в сочетании с ИБС, характеризующейся стабильной стенокардией II функционального класса; первая группа сравнения включала 56 пациентов ХОБЛ II стадии; вторая группа сравнения состояла из 60 больных ИБС. При разделении больных на группы осуществлялась случайная выборка из массива больных с установленными диагнозами хроническая обструктивная болезнь легких и ишемическая болезнь сердца.

Для изучения особенностей состояния артериальной ригидности и показателей цитокиновой системы в зависимости от фенотипа ХОБЛ из основной группы были выделены: первая подгруппа (n=18) – пациенты с эмфизематозным фенотипом ХОБЛ; вторая подгруппа (n=27) – пациенты с бронхитическим фенотипом ХОБЛ.

Для изучения особенностей состояния цитокиновой системы в зависимости от наличия или отсутствия эпизодов безболевого ишемии миокарда из основной группы, включающей больных ХОБЛ в сочетании с ИБС, были выделены подгруппы: третья подгруппа (n=22) – больные без эпизодов безболевого ишемии миокарда; четвертая подгруппа (n=28) – пациенты с эпизодами безболевого ишемии миокарда.

С целью определения эффективности различных методов комплексного лечения на стационарном и амбулаторном этапах из основной группы были выделены 4 группы больных.

В 1-й группе (n=25) пациенты в составе комплексной медикаментозной терапии получали β_1 -кардиоселективный адреноблокатор третьего поколения небиволол в дозе от 1,25 до 5 мг в сутки в непрерывном режиме; из них 18 человек продолжили данное лечение на амбулаторном этапе. Критерии исключения в исследуемую группу: непереносимость β -адреноблокаторов, декомпенсированное хроническое легочное сердце.

Во 2-й группе (n=30) комплексная медикаментозная терапия была дополнена ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы четвертой генерации розувастатином (крестор) по 10 мг в сутки в непрерывном режиме; из них 21 человек продолжили данный метод лечения на амбулаторном этапе. Критерии исключения в исследуемую группу: повышенная чувствительность к розувастатину или любому компоненту из препарата.

Больным 3-й группы (n=27) дополнительно к комплексному медикаментозному лечению проводили электрофорез с соевым осадком минеральной воды «Амурская-2»; из них 15 пациентов продолжили данный метод лечения на амбулаторном этапе. Критерии исключения в исследуемую группу: непереносимость фактора, лихорадочное состояние больного, дефекты кожи, частые приступы стенокардии, пароксизмальная и мерцательная аритмии, отрицательная динамика конечной части комплекса QRS [246].

В 4-й группе (n=26) пациентам дополнительно к комплексной медикаментозной терапии проводили лечебную гимнастику на раннем стационарном этапе по разработанному алгоритму; из них 16 человек продолжили это лечение на амбулаторном этапе.

Группу контроля (n=28) составили пациенты, которые получали комплексное медикаментозное лечение, исключаящее дополнительный прием небиволола, рузовастатина, физиолечение и лечебная гимнастика.

Диагностику хронической обструктивной болезни легких, выделение её стадии и степени тяжести проводили согласно рекомендациям 10-й международной классификации болезней (МКБ-10), Всемирной Организации Здравоохранения десятого пересмотра (1992), Европейского Респираторного Общества (2006), Российской Федеральной программы по ХОБЛ (2004), международной программы «Глобальная инициатива по ХОБЛ (GOLD, 2010)» и Национального Руководства по пульмонологии (2009). Под обострением ХОБЛ понимали относительно длительное (не менее 24 часов) ухудшение состояния больного, по своей тяжести выходящее за пределы суточной вариабельности симптомов, характеризующееся острым началом и требующее изменения схемы лечения [474].

Диагноз «Ишемическая болезнь сердца» устанавливали согласно Национальным рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) 2010 года и МКБ-10 (1992). Тяжесть сердечной недостаточности и ее функциональный класс (расстояние в метрах в течение 6 минут ходьбы) определяли согласно Национальным рекомендациям ВНОК по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (2010).

Здоровые лица (n=30) были представлены некурящими добровольцами, аналогичными по полу, возрасту, индексу массы тела, уровню артериального давления. При отборе здоровых лиц пользовались следующими критериями: отсутствие жалоб со стороны легочной и сердечно-сосудистой систем и легочных и сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе, физикальных данных, подтверждающих легочную или сердечно-сосудистую патологию, нарушений показателей функции внешнего дыхания и изменений в легких по данным обзорной рентгенографии грудной клетки. От каждого добровольца было получено информированное согласие на обследование. Среди них было 22 мужчин и 8 женщин. Средний возраст составил $53,74 \pm 2,28$ года.

Исследование имело проспективный характер. Анализировали исходные данные и следующие конечные точки:

1-я конечная точка – обследование больных при выписке из стационара;

2-я конечная точка – обследование больных через 12 месяцев амбулаторного наблюдения.

Возрастной состав в обследованных группах больных был представлен пациентами зрелого, наиболее трудоспособного возраста (табл. 1). По половому признаку во всех группах преобладали мужчины, что является характерной особенностью ХОБЛ и ИБС.

Таблица 1

Распределение больных в обследованных группах больных по возрасту и половому составу

Группы больных	Зрелый возраст 2 период				Пожилой возраст				Всего по группам <u>мужчин</u> <u>женщин</u> абс. число %	
	мужчины 36-60 лет		женщины 36-55 лет		мужчины 61-74 лет		женщины 56-74 лет			
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%		
Основная группа (n=136)	87	63,9	16	11,8	21	15,4	12	8,8	<u>108</u> 28	<u>79,4</u> 20,6
1-я группа сравнения (n=56)	34	60,7	8	14,3	8	14,3	6	10,7	<u>42</u> 14	<u>75</u> 25
2-я группа сравнения (n=60)	32	53,3	9	15	12	20	7	11,7	<u>44</u> 16	<u>73,3</u> 26,7

При распределении больных по полу и возрасту учитывалась классификация возрастной периодизации человека, принятой на симпозиуме по возрастной физиологии и морфологии (Москва, 1965), поскольку использование распространенного деления на возрастные группы по десятилетиям не всегда отражает возрастные особенности человека.

Средний возраст больных в первой группе сравнения составил 54,74±3,18 года, во 2-й группе сравнения – 53,54±2,18 лет, в основной группе – 55,85±2,25 лет. Основная группа была сопоставима по средней

длительности ХОБЛ с первой группой сравнения (соответственно $13,27 \pm 2,04$ и $12,07 \pm 1,04$ лет) и ИБС со 2-й группой сравнения (соответственно $7,2 \pm 3,9$ и $6,28 \pm 2,12$ лет).

В основной группе и первой группе сравнения одинаково часто была установлена связь обострений ХОБЛ с простудными заболеваниями, с влиянием холода или их сочетанием. В основной группе сезонность обострения ХОБЛ (осенне-весенний и зимний периоды) прослеживалась у 46 (33,8%) больных, в 1-й группе сравнения – у 28 (50%) больных ($p > 0,05$).

Ретроспективный анализ выявил значительно большее число эпизодов обострения ХОБЛ при сочетанной патологии, в отличие от изолированной ХОБЛ ($p < 0,01$). Это свидетельствует о наличии более выраженного иммунодефицитного состояния при ассоциированной патологии и согласуется с современными представлениями о том, что хронизация воспалительного процесса при ХОБЛ, частые рецидивы, торпидность к лечению обусловлена, в значительной степени, нарушениями позитивной и негативной иммунорегуляции [47, 121, 129, 185]. Частота обострения ИБС также была существенно выше, чем при изолированной ИБС ($p < 0,001$), что указывает на негативное влияние ХОБЛ на сердечно-сосудистую систему.

Было установлено, что ведущими факторами риска развития ХОБЛ и ИБС в основной группе были: активное курение (86,8%), неблагоприятные условия труда (47,1%), избыточная масса тела (38,2%). На наш взгляд при сочетанной патологии, в большей степени, имеет значение не сам факт воздействия каждого фактора риска, а длительность, интенсивность их воздействия и эффект суммации. Характерно, что подавляющее большинство больных ХОБЛ, продолжали быть активными курильщиками, в отличие от пациентов второй группы сравнения ($p < 0,001$). Возможно, с одной стороны, это связано с тем, что среди пациентов ХОБЛ больше было рабочих (66,1%), с другой – низкой мотивацией на отказ от курения, что подчеркивает важность занятий пациентов ХОБЛ в рамках «ХОБЛ-школы».

По данным бронхоскопического исследования воспалительные изменения слизистой оболочки бронхов, в основном, в виде диффузного

эндобронхита, отмечены у большинства пациентов, как первой группы сравнения, так и основной группы (табл. 2). При этом у больных основной группы значительно чаще диагностировался диффузный эндобронхит с интенсивностью воспаления II степени ($p < 0,05$), наблюдалась тенденция к увеличению больных с интенсивностью воспаления III степени и был достоверно выше индекс активности эндобронхита (соответственно: $64,32 \pm 3,91\%$ и $54,53 \pm 2,7\%$; $p < 0,05$), что свидетельствовало о более выраженном воспалительном процессе бронхиального дерева у пациентов с сочетанной патологией.

Таблица 2

Результаты сравнительного анализа бронхоскопических показателей у больных ХОБЛ с ИБС и с изолированно протекающей ХОБЛ

Показатели бронхоскопии	1-я группа сравнения (n=27)		Основная группа (n=76)		χ^2	P
	абс. число	%	абс. число	%		
Диффузный эндобронхит	17	62,9	68	89,5	7,958	<0,01
Ограниченный эндобронхит	10	37,1	8	10,5	7,958	<0,01
Степень интенсивности воспаления						
I	13	48,1	11	14,4	10,827	<0,01
II	12	44,4	52	68,5	3,902	<0,05
III	2	7,5	13	17,1	0,827	>0,05

Примечание: % – процентное отношение к общему числу больных; χ^2 , p – значение критерия альтернативного распределения показателей и уровень значимости различий между основной группой и 1-й группой сравнения.

Обострение ХОБЛ бактериального характера в основной группе отмечалось в 85,3% случаев, в 1-й группе сравнения – в 91,1% случаев ($p > 0,05$). Наряду с этим, у пациентов основной группы при культуральном исследовании мокроты значительно чаще обнаруживалось сочетание микробных возбудителей (*Haemophilus influenzae* + *Streptococcus pneumoniae*; $p < 0,05$), что необходимо учитывать при выборе антибактериальной терапии.

При сравнительном анализе частоты встречаемости измененных показателей клинического и биохимического анализов крови было установлено, что не всегда обострение как ХОБЛ, так и ишемической болезни сопровождалось изменениями в гемограмме. Однако у пациентов с сочетанным течением хронической обструктивной болезни легких

и ишемической болезни сердца, в отличие от групп сравнения, зафиксировано статистически достоверно меньшее количество анализов крови без отклонений от нормы (табл. 3).

Таблица 3

Частота встречаемости некоторых измененных клинических и биохимических показателей крови у больных ХОБЛ с ИБС и с изолировано протекающими ХОБЛ и ИБС

Показатели	1 группа сравнения (n=56)	2 группа Сравнения (n=60)	Основная группа (n=136)	χ^2_1	P ₁	χ^2_2	P ₂
	абс. число (%)	абс. число (%)	абс. число (%)				
Лейкоцитоз	21 (37,5)	11 (18,3)	78 (57,3)	5,490	<0,01	24,021	<0,001
Ускорение СОЭ	21 (37,5)	21 (35)	74 (54,4)	8,221	<0,01	5,528	<0,01
Сдвиг лейкоцитарной формулы влево	11 (19,6)	0 (0,00)	48 (35,2)	3,859	<0,05	26,168	<0,001
Эритроцитоз	11 (19,6)	2 (3,3)	52 (38,2)	5,405	<0,05	23,689	<0,001
Повышение гемоглобина	17 (30,3)	8 (13,3)	65 (47,8)	4,242	<0,05	19,704	<0,001
Повышение СРБ	29 (51,5)	16 (26,6)	94 (69,1)	4,169	<0,05	28,096	<0,001
Повышение ОХС	19 (33,9)	34 (56,6)	84 (61,7)	10,525	<0,001	0,264	>0,05

Примечание: % – процентное отношение к общему числу больных; χ^2_1 , p₁ – значение критерия альтернативного распределения показателей и уровень значимости различий между основной группой и 1-й группой сравнения; χ^2_2 , p₂ – значение критерия альтернативного распределения показателей и уровень значимости различий между основной группой и 2-й группой сравнения.

Обращало на себя внимание достоверное преобладание в основной группе, по отношению к первой и второй группам сравнения, количества больных с лейкоцитозом, ускорением реакции оседания эритроцитов, сдвигом лейкоцитарной формулы влево, эритроцитозом, повышением уровня гемоглобина, С-реактивного белка, гиперхолестеринемией. Полицитемический синдром (сниженная СОЭ, повышенный уровень гемоглобина и эритроцитоз) значительно чаще наблюдался у пациентов основной группы, чем в первой (p<0,05) и второй (p<0,001) группах сравнения. У пациентов с сочетанной патологией в большей степени нарушался газовый состав крови, о чем свидетельствовали более низкие

значения парциального напряжения кислорода (pO_2) по сравнению с первой ($p<0,05$) и второй ($p<0,00$) группами сравнения и более высокие значения парциальное напряжение углекислого газа (pCO_2), соответственно на 14,7%; ($p<0,05$) и на 20,4% ($p<0,001$).

Изменение плазменного гемостаза во всех анализируемых группах больных, по сравнению со здоровыми лицами, были однонаправленные и характеризовались склонностью к гиперфибриногенемии и повышению плазменного коагуляционного потенциала крови по показателям активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), более существенные в основной группе. Наряду с этим было отмечено, что в основной группе уровень фибриногена был выше, чем в 1-й (в 1,2 раза; $p<0,05$) и 2-й (в 1,4 раза, $p<0,01$) группах сравнения и отмечалась тенденция к снижению активированного частичного тромбопластинового времени и протромбиновому индексу.

При сочетанной патологии в большей степени были выражены и нарушения липидного спектра крови, что сопровождалось существенным повышением коэффициента атерогенности по сравнению с 1-й ($p<0,001$) и 2-й ($p<0,01$) группами сравнения. Следовательно, не подтверждается мнение исследователей прошлых лет о «сдерживающем» влиянии ХОБЛ на развитие атеросклероза.

У больных с микст-патологией была значительно снижена толерантность к физической нагрузке, о чем свидетельствовали меньшие фактические показатели пройденной дистанции по тесту с шестиминутной ходьбой по отношению к пациентам первой и второй групп сравнения (табл. 4). Это позволяет судить о том, что изменения физического статуса при сочетанной патологии более выраженные и связаны со снижением адаптационного резерва сердечно-сосудистой и дыхательной систем, о чем свидетельствовала тесная корреляционная взаимосвязь в основной группе между $ОФВ_1$ и тестом 6MWD ($r=0,32$; $p<0,05$) и между 6MWD и показателем E/Amk ($r=-0,58$; $p<0,001$).

Согласно современным представлениям, снижение толерантности к физической нагрузке у больных ХОБЛ тесно связано с респираторной мышечной дисфункцией, вследствие формирования «порочного круга», когда мала физическая активность из-за одышки и связанные с ней пси-

хологические проблемы, ведут к уменьшению двигательной активности, которая вызывает детренированность респираторных мышц [409]. Это подчеркивает важность физической реабилитации в составе комплексной терапии данной категории больных.

Таблица 4

Результаты сравнительного анализа теста 6-ти минутной ходьбы (6MWD) в группах обследованных больных ($M \pm m$)

Группы	Показатели					
	6MWD, м	6MWD (i), м	ЧСС (в 1 мин.)		SaO ₂ (%)	
	фактич.	должное	до	после	до	после
1-я группа сравнения (n=56)	396,74±21,4	508,6±35,8	76,4±2,17	86,4±2,23	95,87±1,08	93,41±1,92
2-я группа сравнения (n=60)	431,70±32,58	515,8±41,2	72,3±3,24	82,6±3,32	97,43±1,02	96,08±1,18
Основная группа (n=136)	324,58±23,12	510,4±37,4	84,2±2,46	97,8±3,12	92,43±1,34	86,12±1,26
P ₁	<0,05		<0,05	<0,01	<0,05	<0,01
P ₂	<0,01		<0,01	<0,001	<0,01	<0,001

Примечание: p₁ – уровень значимости различий между показателями основной группой и 1-й группы сравнения; p₂ – уровень значимости различий между показателями основной группы и 2-й группы сравнения.

В нашем исследовании было установлено, что сочетанная патология достаточно серьезно влияла на все составляющие жизнедеятельности больных, что согласовалось с более низкими показателями шкал общего здоровья и жизненного тонуса в основной группе больных, по сравнению с пациентами с изолированным течением хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни легких (табл. 5). Проведенный корреляционный анализ выявил обратную зависимость между длительностью сочетанной патологии и показателями жизненного тонуса ($r=-0,37$; $p<0,05$), физической ($r=-0,42$; $p<0,05$) и социальной ($r=-0,46$; $p<0,01$).

Анализ терапии, предшествующий стационарному лечению показал высокую приверженность пациентов с хронической обструктивной болезнью легких к применению β_2 -агонистов и холинолитиков короткого действия (89,7%) и редкое использование длительнодействующих бронходилататоров (10,3%), что в целом согласуется с данными С.И. Овчаренко (2011) [166].

Таблица 5

Сравнительный анализ показателей качества жизни в группах обследованных больных по данным опросника MOS SF-36 (M±m)

Показатели качества жизни	1-я группа сравнения (n=56)	2-я группа сравнения (n=60)	Основная группа (n=136)	P ₁	P ₂
Физическая активность	67,75±3,42	68,25±4,24	54,6±2,52	<0,01	<0,01
Роль физических проблем	64,35±4,46	63,4±3,18	52,42±2,26	<0,05	<0,01
Боль	74,3±3,74	68,9±3,48	58,92±3,22	<0,01	<0,05
Общее здоровье	42,76±2,26	45,6±2,47	34,14±2,36	<0,05	<0,01
Жизненные силы	53,41±2,10	53,18±2,32	51,63±2,98	>0,05	>0,05
Социальная активность	57,36±2,42	64,4±4,38	48,42±3,12	<0,05	<0,01
Роль эмоциональных проблем	79,61±3,26	76,28±4,38	74,31±4,42	>0,05	>0,05
Психическое здоровье	59,12±2,16	59,06±2,24	58,32±2,52	>0,05	>0,05

Примечание: p₁ – уровень значимости различий между показателями основной группы и 1-й группы сравнения; p₂ – уровень значимости различий между показателями основной группы и 2-й группы сравнения.

Следует отметить, что до включения в исследование 92 (67,7%) больных основной группы не получали адекватной антиангинальной терапии (пролангированные нитраты, β-адреноблокаторы и др.) и имели высокую приверженность к применению нитроглицерина, а непостоянную липидкорректирующую терапию получали только 4,4% пациентов данной группы. Необходимо также отметить, что в основной группе 32,4% больных получали более 6 препаратов, что свидетельствует о существенной медикаментозной нагрузке и диктует поиск более рациональных индивидуальных схем лечения, в частности, включение в стандартную терапию немедикаментозных методов лечения.

2.2. Методы исследования

Обследование больных проводили с применением общеклинических, функциональных, инструментальных и лабораторных методов.

Выраженность клинических симптомов (кашель, мокрота, приступы стенокардии) оценивали по разработанной балльной шкале оценки клинических симптомов следующим способом: мокрота отсутствует – 0 баллов; скудная – 1 балл; умеренная – 2 балла; обильная – 3 балла; кашель отсутствует – 0 баллов; редкий – 1 балл; умеренный – 2 балла; выраженный – 3 балла; каждый эпизод приступа стенокардии – 1 балл.

Количественная оценка степени выраженности одышки оценивалась с помощью шкалы диспноэ MRC, Medical Research Council (модификация шкалы Флетчера), имеющей пять степеней градации тяжести [280]. Субъективный уровень диспноэ оценивался пациентом самостоятельно по интегральной шкале G.Borg.

Анализировались основные *типичные стенокардитические жалобы*: локализация, иррадиация, характер, условия возникновения и прекращения боли, продолжительность приступа стенокардии, эквиваленты стенокардии (усиление одышки, резкая утомляемость при физической нагрузке, дискомфорт в грудной клетке, онемение левой руки) и потребность в приеме нитроглицерина (НТГ), измеряемая количеством принимаемых таблеток. Выявление симптомов стенокардии у больных хронической обструктивной болезнью легких без документированной ишемической болезни сердца проводили с помощью стандартизированного вопросника Роузе и специально разработанной анкеты (приложение 1).

Анамнез курения (АК) «пачки/лет» рассчитывали по формуле:

$$AK = \text{число выкуриваемых сигарет в день} \times \text{количество лет} / 20.$$

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле:

$$ИМТ = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м}^2\text{)}.$$

Гематологические и биохимические исследования включали в себя клинический анализ крови с определением уровня гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, гематокрита и клинический анализ мочи; биохимический анализ крови с определением общего белка, глюкозы, креатинина, мочевины, трансаминаз (аланиновой и аспаргиновой), фибриногена, активированного частичного тромбопластинового времени, протромбинового времени по общепринятым методикам. Качественное и полуколичественное определение С-реактивного белка проводили методом латекс-агглютинации (Ольвекс Диагностикум). Определяли липидный спектр крови: общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), триглицериды энзимати-

ческим коллометрическим методом и рассчитывали коэффициент атерогенности:

$$\text{ОХС-ХС ЛВП) / ХС ЛНП}.$$

Газовый состав крови определяли на газовом анализаторе фирмы «Bayer». Анализировались следующие показатели: парциальное напряжение кислорода, парциальное напряжение углекислого газа в артериализированной крови.

Макроскопическое и микробиологическое исследование мокроты бронхиальных смывов проводили с целью определения характера патологического процесса, видов микроорганизмов и их чувствительности к антибиотикам согласно методическим рекомендациям по применению унифицированных микробиологических методов исследования в клинической диагностической лаборатории (1985). Диагностически значимым считалось содержание микроорганизмов в концентрации 10^6 микробных клеток в 1 мл и в мокроте или 10^4 микробных клеток в 1 мл из бронхиальных смывов.

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки включало обзорную рентгенографию легких в двух проекциях, компьютерную томографию с использованием полуавтоматической программы измерения плотности легочной ткани Pulmo CT (Siemens®). Эмфизематозный фенотип ХОБЛ регистрировался при наличии хотя бы одного участка деструкции легочной паренхимы [270].

Диагностическая фибробронхоскопия проводилась с использованием фибробронхоскопа фирмы BF-B3 «Olympus» (Япония). При отборе больных для проведения бронхоскопии за основу были взяты рекомендации Российского респираторного общества (2005). При интерпретации эндоскопической картины руководствовались классификацией по I.M. Lemoine (1971), с уточнением для определения интенсивности воспаления, внесенным Г.И. Лукомским и М.Г. Орловым (1973).

Функция внешнего дыхания определялась с помощью аппарата «Spirosift 3000» (Япония) с автоматическим определением основных параметров кривой зависимости «поток-объем» и расчетом общепринятых показателей функции внешнего дыхания: форсированной жизненной

емкости лёгких (ФЖЕЛ), л; жизненной емкости легких (ЖЕЛ), л; объема форсированного выдоха за первую секунду, л; максимальной скорости выдоха на уровне 25%, 50%, 75% ФЖЕЛ ($MOC_{25,50,75}$); пиковой объемной скорости выдоха (ПОС), л/с. Объединяющим признаком всех стадий ХОБЛ считали снижение соотношения $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$, характеризующее ограничение воздушного потока [200]. Полученные результаты оценивали с учетом определения паттернов, ассоциированных с обструктивным, рестриктивным и смешанным типами нарушения вентиляционной функции. Выраженность нарушений вентиляции определяли по 3-х балльной системе: умеренно – 1 степень, значительно – 2 степень и резко – 3 степень выраженности нарушений [87].

Бронхолитическая проба проведена по стандартному протоколу с 400 мкг сальбутамола. Проба считалась положительной при увеличении $ОФВ_1$ более чем на 12% от исходной величины (ATS/ERS, 2005).

Пикфлоуметрия проводилась с целью мониторинга суточной изменчивости бронхиальной обструкции в утренние и вечерные часы с вычислением суточных колебаний пикфлоуметром фирмы «Airmed».

Суточное мониторирование электрокардиограммы (СМ-ЭКГ) по Холтеру проводили на аппарате «Кардиотехника-4000» с программным обеспечением по стандартной методике. При мониторинге регистрировали 3 модифицированные отведения $V_4 V_6, J$, соответствующие отведениям $V_4 V_6, AVF$ стандартной ЭКГ. Тренды сегмента ST расценивали как ишемические при его горизонтальном или косонисходящем снижении, а также подъеме на 1 мм и более через 0,08 с от точки j продолжительностью не менее 1 мин. Ведение пациентами дневников самоконтроля позволили отдельно оценивать болевую и безболевую ишемию миокарда.

Дисперсионное картирование ЭКГ проводили с целью экспресс-оценки состояния сердца по ЭКГ-сигналам от конечностей с помощью компьютерного скрининг-анализатора КардиоВизор-06с (Россия) и пакета прикладных программ по стандартной методике [208]. Компьютерный скрининг-анализ сердца проводили с 9-11 часов в положении лежа с наложением четырех электродов по стандартной методике, длительность ввода ЭКГ – 30-60с. Анализ результатов дисперсионного карти-

рования ЭКГ проводился согласно шкале диапазонов значений индикатора «миокард», которая используется программой классификации состояния миокарда (табл. 6).

Таблица 6

Шкала выделенных диапазонов значений индикаторов “миокард”, которые используются программой при классификации состояния миокарда

Состояние миокарда	Цвет на «квазиэпикарде»	Величина индикатора “миокард”, %
Значимых отклонений нет	Зеленый	<16
Пограничное состояние	Желтый	16-19
Невыраженная патология	Желтый	20-23
Патология	Коричневый	24-47
Выраженная патология	Красный	>47

Индикатор «миокард» является относительной характеристикой, которая характеризуют суммарную величину дисперсионных отклонений от нормы и изменяются в диапазоне 0%...100%. Процедура анализа выходных данных осуществлялась в следующем порядке: анализировали портрет сердца (цвет квадриэпикарда) и величину индикатора «миокард».

ЭКГ в покое с регистрацией 12- стандартных отведений проводилась на 6-ти канальном электрокардиографе «Fucuda – FCP -4101» [172].

Велоэргометрию проводили на велоэргометре фирмы «Schiller СН-6340 ВААР» (Швейцария) по стандартной методике. Пробу расценивали как положительную, если в момент нагрузки отмечалось возникновение приступа стенокардии, снижение сегмента ST по ишемическому типу на 1,5 мм и более, подъем сегмента ST на 1 мм и более.

Комплексное ультразвуковое исследование сердца проводили методом эхокардиографии (ЭхоКГ) на аппарате «Logic-400» в М-, В- и доплеровском режимах с использованием ультразвукового конвексного датчика 3,5 МГц из парастернального и апикального доступов с учетом принятых в настоящее время в клинической практике подходов [99, 220, 343].

Определяли следующие показатели: размер правого и левого предсердия, см; конечно-систолический и конечно-диастолический раз-

меры (КДР и КСР), см; правого и левого желудочков, толщину миокарда передней стенки правого желудочка (ТПС ПЖ), см; толщину миокарда межжелудочковой перегородки (ТМЖП), см; толщину миокарда задней стенки левого желудочка (ТЗС ЛЖ), см.

Определение объемов правого желудочка проводилось по методике R.A. Levine et al. (1984) из двух ортогональных плоскостей сечения с использованием для определения конечно-диастолического объема (КДО) в мл и конечно-систолического объема (КСО) в мл формулы:

$$V=2/3(A_{4ch} \times Lsc),$$

где: V – объем правого желудочка (мл); A_{4ch} – площадь правого желудочка ($см^2$) из верхушечного доступа в сечении 4-х камерного сердца; Lsc – размер правого желудочка (см) из субкостального доступа в проекции выходного тракта правого желудочка (расстояние от передней стенки правого желудочка до середины створок клапана легочной артерии).

Определение объемов левого желудочка проводили методом «площадь-длина» с использованием для определения КДО и КСО левого желудочка (мл) формулу:

$$V=8 \cdot A^2 / 3\pi \times L = 0,85 \times A^2 / L$$

Рассчитывали показатели работы миокарда правого и левого желудочков: ударный объем (УО), мл; фракцию выброса (ФВ), %; ударный индекс (УИ), $мл/м^2$; систолический индекс, $мл/м^2$; минутный объем (МО), л/мин, по общепринятым формулам.

Работу правого желудочка (РПЖ) определяли по формуле:

$$РПЖ = [СИ \times 1055 \times (СрДЛА - 5) \times 13,6] / 1000 \text{ (кгм/мин)},$$

где СИ – систолический индекс, СрДЛА – среднее давление в легочной артерии.

Планиметрически измерялась толщина задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки (см), вычислялась относительная толщина левого желудочка по формуле:

$$(ТЗС ЛЖ + ТМЖП) : КДР.$$

Рассчитывали индекс массы миокарда левого желудочка (ИММ ЛЖ) ($\text{г}/\text{м}^2$) как соотношение массы миокарда левого желудочка к площади поверхности тела. Массу миокарда левого желудочка рассчитывали по формуле R.V Devereux et al. (1977):

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

где ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, КДР – конечно-диастолический размер левого желудочка, ТЗС ЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка. Гипертрофию левого желудочка диагностировали при значении ИММ левого желудочка более $125 \text{ г}/\text{м}^2$ независимо от пола (критерии Европейского общества гипертензии, 2001).

Вычислялась относительная толщина стенки левого желудочка (ОТС ЛЖ) по формуле:

$$\text{ОТС ЛЖ} = (ТЗС ЛЖ + ТМЖП) / КДР,$$

где ТЗС ЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, КДР – конечно-диастолический размер левого желудочка. ОТС левого желудочка считали увеличенным при значениях 0,45 и более R.V. Devereux (1995).

Тип геометрии левого желудочка определяли на основании рекомендаций A. Ganau и соавт. (1992): нормальная геометрия левого желудочка – относительная толщина стенки левого желудочка менее 0,45 без гипертрофии; концентрическое ремоделирование левого желудочка – относительная толщина стенки левого желудочка более 0,45 без гипертрофии; концентрическая гипертрофия левого желудочка – относительная толщина стенки левого желудочка более 0,45 с гипертрофией левого желудочка; эксцентрическая гипертрофия левого желудочка – относительная толщина стенки левого желудочка менее 0,45 с гипертрофией левого желудочка.

Дополнительно определяли индекс сферичности левого желудочка (ИС) по формуле:

$$\text{ИС} = \text{КДР}_{\text{ЛЖ}} / \text{Д}_{\text{ЛЖ}},$$

где $\text{КДР}_{\text{ЛЖ}}$ – конечно-диастолический размер левого желудочка, $\text{Д}_{\text{ЛЖ}}$ – продольный размер левого желудочка.

Для оценки сократимости миокарда левого желудочка по данным одномерной ЭхоКГ рассчитывали степень укорочения передне-заднего размера левого желудочка в систолу ($\% \Delta S$) по формуле:

$$\% \Delta S = \frac{KDP_{ЛЖ} - KCP_{ЛЖ}}{KDP_{ЛЖ}},$$

где $KDP_{ЛЖ}$ – конечно-диастолический размер левого желудочка, $KCP_{ЛЖ}$ – конечно-систолический размер левого желудочка.

Расчет миокардиального стресса левого желудочка (МС ЛЖ) (дин/см²) производили по формуле:

$$МС\ ЛЖ = 0,334 \times САД \times KCP_{ЛЖ} / 3С\ ЛЖ_c \times (1 + ТЗС\ ЛЖ_c / KCP),$$

где САД – систолическое артериальное давление, $KCP_{ЛЖ}$ – конечно-систолический размер левого желудочка, $ТЗС\ ЛЖ_c$ – толщина задней стенки левого желудочка в систолу.

Расчет параметров миокардиального стресса правого желудочка (МС ПЖ), дин/см², производили по формуле:

$$МС\ ПЖ = 0,334 \times СрДЛА \times Д_{ПЖ} / ТПС\ ПЖ \times (1 + ТПС / Д_{ПЖ}),$$

где ТПС ПЖ – толщина передней стенки правого желудочка, $Д_{ПЖ}$ – диаметр правого желудочка.

Оценка типов центральной гемодинамики (гиперкинетический, эукинетический, гипокинетический) проводилась на основании классификации Г.И.Сидоренко (1994).

С помощью непрерывноволновой доплерографии рассчитывали систолическое и диастолическое давление в легочной артерии (ЛА), СрДЛА определяли импульсно-волновым доплером. СрДЛА (мм рт. ст.) определяли по методу A.Kitabatake et al. (1983), используя формулу:

$$\log_{10} (СрДЛА) = 2,8 \times (ВУ_{ПЖ} / ВИ_{ПЖ}) + 2,4.$$

Полученные данные измерения соотносили с величиной СрДЛА, рассчитанные на основе хронометрических показателей при доплеровском исследовании (Т.Д. Бутаев, 1999). Нормой показателя СрДЛА считали 9-16 мм.рт.ст., о легочной гипертензии (ЛГ) говорили при повышении СрДЛА в условиях покоя более 20 мм.рт.ст. [200]. Оттрассировав поток по контуру, в автоматическом режиме измеряли максималь-

ную скорость кровотока (МСК) в легочной артерии. Общее легочное сосудистое сопротивление (ОЛСС) рассчитывали с учетом полученного значения СрДЛА по формуле:

$$ОЛСС = (СрДЛА \times 80) / МО \text{ (дин} \times \text{сек} \times \text{см}^5\text{)}.$$

Оценивали основные ультразвуковые критерии легочной гипертензии: дилатацию правых отделов сердца (в норме в диастолу размер правого желудочка не превышает 30 мм, размеры правого предсердия – 38×46мм); характер движения межжелудочковой перегородки (МЖП) (у больных с легочной гипертензией за счет повышения давления в правом желудочке межжелудочковая перегородка уплощается и левый желудочек напоминает по короткой оси букву «D»); гипертрофию стенок правого желудочка (толщина передней стенки правого желудочка в диастолу должна быть меньше или равна 5 мм); изменение характера движения задней створки клапана легочной артерии в М-режиме (исчезновение волны £ является важным признаком легочной гипертензии); средне-систолическое прикрытие задней створки клапана легочной артерии (данный признак сочетается с исчезновением волны А и свидетельствует о значительной легочной гипертензии); диаметр нижней полой вены (НПВ) и реакцию этой вены на вдохе; изменение формы потока в выносящем тракте правого желудочка и в легочной артерии (в норме систолический поток в выносящем тракте правого желудочка и в легочной артерии имеет равнобедренную форму, пик скорости потока располагается в середине систолы, у больных с легочной гипертензией форма потока изменяется); наличие патологической трикуспидальной регургитации.

Общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) определяли по формуле:

$$ОПСС = (СрСАД \times 1332 \times 60) / МО \text{ (дин} \times \text{сек} \times \text{см}^5\text{)}.$$

Оценка состояния диастолической функции миокарда правого и левого желудочков проводилась по анализу спектра транскупидального и трансмитрального доплеровского потоков [168]. Контрольный объем располагали в приносящем тракте правого и левого желудочков на

уровне трикуспидального и митрального клапанов, где трикуспидальный и трансмитральный потоки обычно максимальные и регистрировали спектрограмму. По полученным спектрограммам рассчитывали следующие показатели: максимальную скорость кровотока в фазу раннего диастолического наполнения правого желудочка ($E_{ПЖ}$); максимальную скорость кровотока в фазу раннего диастолического наполнения левого желудочка ($E_{ЛЖ}$); максимальную скорость кровотока во время систолы предсердий в фазу позднего диастолического наполнения правого желудочка ($A_{ПЖ}$); максимальную скорость кровотока во время систолы предсердий в фазу позднего диастолического наполнения левого желудочка ($A_{ЛЖ}$); отношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения желудочков E/A . Установив контрольный объем в выносящем тракте левого желудочка и получив на графике одновременно поток в выносящем и приносящем трактах, рассчитывали время изоволюметрического расслабления левого желудочка (ВИВР) как интервал от момента закрытия аортального клапана до момента открытия митрального клапана.

Исследование сонных артерий проводилось ультразвуковым способом: измерялась толщина комплекса слоя интима-медиа (ТИМ) общей сонной артерии; данный параметр использовался в качестве маркера атеросклеротического процесса. Для определения комплекса толщина интима-медиа общие сонные артерии сканировали в В-режиме с цветным доплеровским картированием потока на ультразвуковой системе «LODGIC400» с линейным датчиком с частотой 7 МГц (I. Wendelhad et al., 1991). Нормой считали толщину интима-медиа меньше 0,9 мм, утолщением интима-медиа 0,9 мм и выше; критерием атеросклеротической бляшки считали локальное утолщение интима-медиа 1,3 мм и выше (Рекомендации Европейского общества кардиологов, 2007).

Функцию сосудистого эндотелия плечевой артерии (ПА) исследовали неинвазивным методом, используя пробу с эндотелийзависимой вазодилатацией (ЭЗВД) по D.S.Celermajer и соавт. (1992). Исследование осуществлялось с помощью линейного датчика высокого разрешения на ультразвуковой системе «LODGIC400» (США). При эндотелийзависимой вазодилатации изучали изменение плечевой артерии в ответ на

пробу с реактивной гиперемией. В исходном состоянии измеряли диаметр артерии. Плечевая артерия лоцировалась в продольном сечении на 2-5 см выше локтевого сгиба. Исследование проводилось в триплексном режиме (В-режим, цветное доплеровское картирование потока). Затем для получения реактивной гиперемии вокруг плеча накладывали манжету тонометра (выше места локации плечевой артерии) и создавали в течение 3 минут давление на 50 мм рт. ст. превышавшее систолическое артериальное давление. Отсутствие кровотока по плечевой артерии (фаза окклюзии) контролировали с помощью цветного доплеровского картирования потока. Сразу после выпуска воздуха из манжеты (фаза реактивной гиперемии) в течение 60 сек. записывали диаметр артерии, скорость кровотока в артерии.

Изучение эндотелийнезависимой вазодилатации (ЭНВД) проводили через 15 мин. отдыха после восстановления исходного диаметра артерии. Пациент получал сублингвально 500 мкг нитроглицерина. Диаметр артерии и скоростные показатели оценивали и записывали в течение 5 минут пробы. Адекватной реакцией принято считать вазодилатацию от 10% и выше от исходного диаметра сосуда. Меньшие значения или же парадоксальная вазоконстрикция являются патологическим ответом на данный стимул и свидетельствуют о наличии эндотелиальной дисфункции.

Определение напряжения сдвига на эндотелии (τ) при реактивной гиперемии (в предположении пуазейлевского течения) рассчитывалось по формуле:

$$\tau = 4\eta V/D,$$

где η - вязкость крови (в среднем 0,05 Пз); V – максимальная скорость кровотока; D – диаметр артерии. По этой формуле вычисляли исходное напряжение сдвига на эндотелии (τ_0) и напряжение сдвига на эндотелии при реактивной гиперемии (τ_1): $\tau_0 = 4\eta V_0/D_0$, где V_0 и D_0 – исходная скорость кровотока и исходный диаметр плечевой артерии: $\tau_1 = 4\eta V_1/D_1$, где V_1 и D_1 – скорость кровотока и диаметр плечевой артерии в первые секунды реактивной гиперемии.

Зная изменение стимула – напряжение сдвига ($\Delta\tau$) – и соответствующее ему изменение диаметра плечевой артерии (ΔD), можно вы-

числить чувствительность плечевой артерии к напряжению сдвига, т.е. её способность к вазодилатации (К):

$$K = (\Delta D/D_0)/(\Delta \tau/\tau_0).$$

Оценка артериальной ригидности (АР) проводилась методом объемной сфигмографии с помощью аппарата «VaSera VS-1000» («Fukuda Denshi», Япония) в верифицирующем режиме по стандартной методике [206]. Аппарат автоматически осциллометрическим методом измеряет все виды артериального давления, с помощью объемной сфигмографии регистрирует пульсовые волны и осуществляет необходимые измерения, которые характеризуют жесткость магистральных сосудов. Синхронно с записью пульсовых волн регистрируется I стандартное отведение ЭКГ, а так же фонокардиограмма.

В данном исследовании использовался плече-лодыжечный метод регистрации скорости пульсовой волны (СПВ: pulse wave velocity-PWV). Определяли правую/левую сердечно-лодыжечную СПВ: (R/L-PWV, м/с) сердечно-плечевую скорость пульсовой волны (B-PWV, м/с), которая измеряется путем записи фонокардиографии (II тона) и плечевой объемной сфигмограммы. С помощью аморфных датчиков регистрировали каротидно-фemorальную скорость пульсовой волны (PWV-аорта, м/с). Лодыжечно-плечевой метод исследования не требует измерять расстояние между манжетами. С учетом антропометрических данных, введенных в меню информации о пациенте, автоматически рассчитывается длина сосудов (L), в которых проводится измерение СПВ:

$$LB = 0,2195 \times H - 2,0734,$$

где LB – расстояние от устья аорты до места наложения манжеты на правое/левое плечо, H – рост; LA = 0,2486 X H + 30,709, где LA – расстояние от устья аорты до места наложения манжеты на левую (или правую) голень, H – рост.

Прибор «VaSera VS-1000» также автоматически рассчитывает лодыжечно-плечевой индекс (ABI) и сердечно-коленный индекс (kCAVI), диагностическая ценность которых повышается при стенозе или окклюзии артерий на нижних конечностях.

При проведении контурного анализа сфигмограммы рассчитывается ряд показателей, имеющих большое значение в оценке данных объемной сфигмографии в каждом конкретном случае. Эти параметры являются дополнительными. К показателям, получаемым при контурном анализе сфигмограммы, относятся: индекс аугментации (augmentation index – AI), отражающий отношение ударной волны, возникающей во время увеличения давления в аорте, к отраженной волне, регистрируемой на сонной артерии (C-AI) и плечах (R/L-AI) во время систолы (рис.1). Он вычисляется по формуле: $AI = P_2/P_1$, где P_1 – давление на пике ударной волны, P_2 – давление на пике отраженной волны.



Рис. 1. Определение индекса аугментации AI.

Определяли сердечно-лодыжечно сосудистый индекс жесткости (cardio-ankle vascular index – CAVI), который не зависит от уровня артериального давления в момент регистрации и отражает истинную жесткость стенки сосудов, обусловленную ее морфологическими изменениями и, в меньшей степени, сосудистым тонусом. Он основан на параметре жесткости P , который выражается следующим образом:

$$\beta = (P_s/P_d) \times (D/\Delta D), \quad (1)$$

где P – параметр жесткости, $\ln(P_s/P_d)$ – натуральный логарифм пульсового давления, $D/\Delta D$ – модуль сосудистой эластичности, D – радиус сосуда, ΔD – изменение радиуса сосуда во время сокращения сердца.

Повышение артериального давления экспоненциально повышает модуль сосудистой эластичности и снижает логарифм пульсового дав-

ления (рис. 2). Таким образом, параметр β является всегда постоянной величиной и не зависит от самого артериального давления.

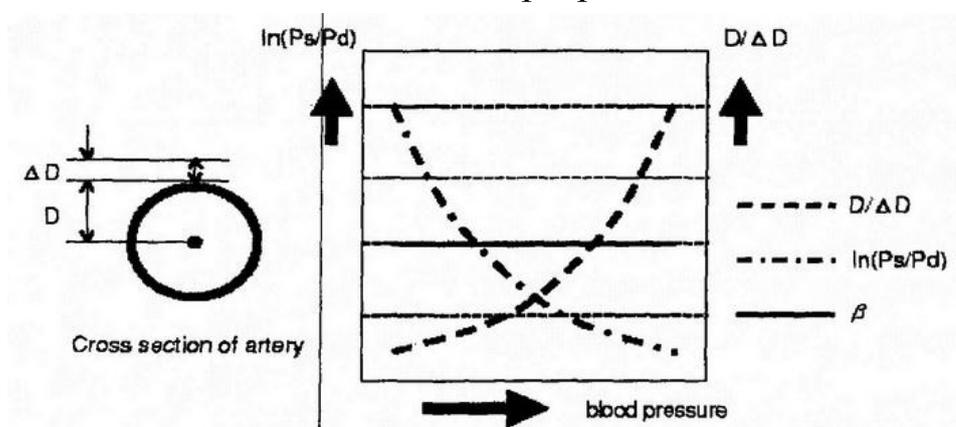


Рис. 2. Изменение диаметра артерий при увеличении пульсового давления.

Если обозначить связь между скоростью пульсовой волны и модулем сосудистой эластичности через постоянную константу k , то

$$PWV = k \sqrt{D/\Delta D}, \quad (2)$$

где PWV – скорость пульсовой волны, k – константа, $D/\Delta D$ – модуль сосудистой эластичности.

$$D/\Delta D = 1/k^2 \times PWV^2, \quad (3)$$

Если выразить уравнение (1) через уравнение (2), то

$$CAVI = \beta = (\ln P_s/P_d)(D/\Delta D) = 1/k^2 \times (\ln P_s/P_d) \times PWV^2 \quad \text{или}$$

$$CAVI = (1/a [1/k^2 (\ln P_s/P_d) PWV^2 + b]),$$

где k , a , b – постоянные величины.

Регистрировали правый/левый сердечно-лодыжечно сосудистые индексы (R/L-CAVI), которые оценивают жесткость сосудов на участке от сердца до правой/левой артерий голени.

Для определения индекса жесткости необходимо знать расстояние между датчиками и поверхностным ориентиром тела (которое рассчитывается либо автоматически, либо с помощью сантиметровой ленты): расстояние $L1$ – от точки во втором межреберье слева от грудины до точки пульсации бедренной артерии, расстояние $L2$ – от точки пульсации бедренной артерии до середины колена, расстояние $L3$ – от середины колена до середины манжеты, накладываемой на лодыжку. Методика расчета длины сосудов представлена на рисунке 3.

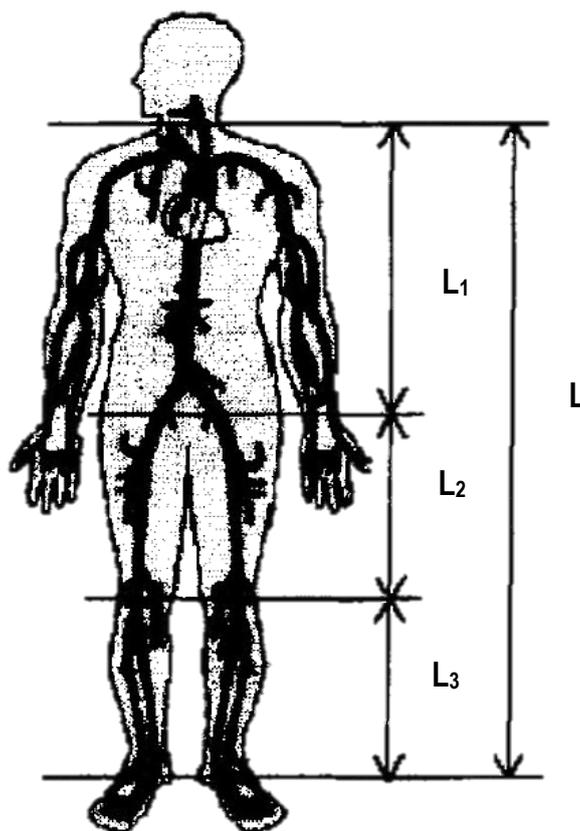


Рис. 3. Расчет длины сосудов.

Учитывая, что измеряемые величины имеют динамические, а не статические свойства, они зависимы от многих внешних факторов. В связи с этим, необходима стандартизация подходов для обследования каждого пациента, которая предусматривает: отдых в комфортных условиях при оптимальном температурном режиме менее 10 минут до процедуры измерения; предпочтительно исследовать пациента лежа; пациенты во время обследования не должны спать; обследование нужно проводить не ранее чем через 3 часа после еды; за 3 часа до обследования не пить напитки содержащие кофеин, воздержаться от курения, которое, может резко повысить показатели за счет увеличения ЧСС и тонуса симпатической нервной системы; не следует разговаривать во время исследования.

Изменение показателей R-PWV, R-CAVI после пробы с нитроглицерином оценивали в процентном отношении к исходной величине по формулам:

$$\Delta R-PWV (\%) = (R-PWV_{нтг} - R-PWV_{исх.}) \times 100\% / R-PWV_{исх.}$$

$$\Delta R \text{ CAVI } (\%) = (R\text{-CAVI}_{\text{нмг}} - R\text{-CAVI}_{\text{исх.}}) \times 100\% / R\text{-CAVI}_{\text{исх.}}$$

Оценка иммунного статуса включала изучение основных показателей клеточного, фагоцитарного, цитокинового иммунитета. *Изучение фагоцитарной активности лейкоцитов* проводилось методом инкубации при температуре 37°C смеси культуры стафилококка и лейкоцитов.

Исследование фагоцитоза проводили на основе методических рекомендаций Д.Н. Маянского, В.И. Щербаковой, О.П. Макаровой (1998). Бактерицидную функцию фагоцитов и способность их к завершённому фагоцитозу оценивали с помощью теста восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест). В качестве бактериальной тест-культуры для индукции фагоцитоза использовали 1мл взвеси суточной агаровой культуры золотистого стафилококка (штамм Staph. Aureus 209 P) на физиологическом растворе. При микроскопии под иммерсией вычисляли фагоцитарный индекс Гамбургера (ФИ_{30мин.}) – процент фагоцитов, имеющих поглощенные микроорганизмы; фагоцитарное число Райта (ФЧ_{30мин.}) – среднее число фагоцитированных микроорганизмов на один фагоцит.

Бактерицидную функцию фагоцитов и способность их к завершённому фагоцитозу оценивали с помощью теста восстановления нитросинего тетразолия. Принцип метода состоит в том, что, сталкиваясь с активированным нейтрофилом, нитросиний тетразолий восстанавливается в диформаза в виде гранул, нерастворимых в воде и большинстве органических растворителей, откладывается внутри или на поверхности клетки. Количество выпавшего диформаза служит критерием оценки интенсивности реакции. НСТ-тест ставили в двух вариантах: спонтанный тест, отражающий исходную степень функционального раздражения нейтрофилов (базальный), и индуцированный (стимулированный) НСТ-тест, характеризующий функциональный резерв нейтрофилов и вскрывающий потенциальную их способность ответить респираторным взрывом на адекватное раздражение. Рассчитывали показатель фагоцитарного резерва для более полной характеристики потенциальных возможностей нейтрофилов: стимулированный / базальный = 2 (в норме).

Для оценки клеточного иммунитета применялись следующие методы: субпопуляционный анализ лимфоцитов периферической крови с

помощью моноклональных антител, оценка фагоцитарного показателя и фагоцитарного индекса нейтрофилов с помощью стандартных частиц.

Выделение лимфоцитов из периферической крови проводили методом дифференциального центрифугирования в градиенте плотности фиколл-верографин. Зная процентное содержание лимфоцитов в исходном образце крови, вычисляли выход лимфоцитов по формуле:

$$P = (V \times N / K \times M \times F) \times 100\%,$$

где К – количество разделяемой крови; М – количество лейкоцитов в 1 мл крови; F – доля лимфоцитов; V – объем взвеси лимфоцитов, полученных после деления крови в мл; N – концентрация лимфоцитов в 1 мл выделенной взвеси.

Идентификацию лимфоцитов и их субпопуляций в плазме крови [Т-лимфоциты (CD3+), В-лимфоциты (CD72+), Т-хелперы (CD4+), Т-супрессоры цитотоксические клетки (CD8+), естественные киллеры (CD16+), Т-активированные лимфоциты (CD25+), Т-лимфоциты, несущие рецептор к апоптозу (CD95+)] проводили с помощью моноклональных антител к их поверхностным дифференцированным антигенам методом непрямой иммунофлюоресценции на люминесцентном микроскопе ЛЮМАМ-Р8; у части больных – методом проточной цитофлюориметрии. Использовались анти-CD-моноклональные антитела НИИ иммунологии и флюоресцентная метка-ФИТЦ (флюоресцеин изотиоционат, дающий зеленое свечение). Дополнительно определяли иммунорегуляторный индекс (ИРИ), как соотношение CD4+/CD8+.

Исследование уровня цитокинов плазмы крови (ИЛ- 4, 6, 8, ФНО-α) проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов реактивов Вектор-Бест (г. Новосибирск) в иммунологической лаборатории ФГБУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» СО РАМН. В методе использован «сэндвич»-вариант твердофазного иммуноферментного анализа.

Для реализации этого варианта использовались два моноклональных антитела с различной эпитопной специфичностью к интерлейкину [238]. Моноклональные антитела к интерлейкину были иммобилизованы на внутренней поверхности лунок. Во время инкубации с субстратной смесью происходило окрашивание раствора в лунках. Степень

окраски прямо пропорциональна количеству связавшихся меченых антител. После измерения оптической плотности раствора в лунках на основании калибровочной кривой определялась концентрация соответствующего цитокина. С целью оценки равновесия между синтезом про- и противовоспалительных цитокинов дополнительно определяли цитокиновый индекс (ЦИ) по формуле:

$$\text{ЦИ} = [\text{ФНО-}\alpha + \text{ИЛ-6} + \text{ИЛ-8} / \text{ИЛ-4}].$$

Исследование аутологичного антигеннезависимого взаимодействия гранулоцитов с лимфоцитами in vitro проводилось по оригинальной разработанной методике на базе центральной научно-исследовательской лаборатории Амурской государственной медицинской академии [183].

У обследуемого берут кровь из вены (3 мл) в пробирку с гепарином (на 1 мл крови + 25 единиц гепарина) в утренние часы до приема пищи. Кровь разводят раствором Хенкса в соотношении 1:1. На дно сухой пробирки наливают 3 мл градиента плотности $\rho = 1,077$ г/мл и наслаивают разбавленную кровь на градиент плотности, не допуская перемешивания сред. Центрифугируют 40 минут при 1500 оборотах в минуту. После центрифугирования убирают надосадочную жидкость пипеткой и собирают верхнее кольцо, состоявшее из лимфоцитов, в сухую пробирку. Нижний слой плазмы, содержащий гранулоциты, собирают в другую пробирку. Добавляют раствор Хенкса до 5 мл, ресуспендируют и отмывают при 1500 оборотах в минуту 10 минут. Убирают надосадочную жидкость до 0,1 мл. Добавляют раствор Хенкса, чтобы получилась суспензия лимфоцитов в объеме 1 мл, гранулоцитов – 0,7 мл. Ресуспендируют. Подсчитывают клетки в камере Горяева и доводят до нужной концентрации (лимфоциты – $4,5 \times 10^9$ /л, гранулоциты – $3,0 \times 10^9$ /л). Для контроля жизнеспособности клетки окрашивают трипановым синим. Число окрашенных клеток не превышало 3-4%. Переносят лимфоциты в бакпечатку, гранулоциты – на покровное стекло и инкубируют 1 час при температуре 37°C в термостате. После инкубирования убирают надосадочную жидкость с гранулоцитов и добавляют к гранулоцитам лимфоциты. Инкубируют при температуре 37°C 1 час в термостате. Затем до-

бавляют 1 каплю 3% глутарового альдегида и выдерживают в течение 5 минут при комнатной температуре. Убирают надосадочную жидкость. Мазки высушивают и окрашивают по Маю-Грюнвальду при комнатной температуре. С помощью светового микроскопа определяют количество свободнолежащих лимфоцитов и розеткообразующих. Для повышения точности результатов подсчет ведут на 300 клеток в трех полях зрения с дальнейшим построением цитолейкограммы. Анализ цитолейкограммы проводили следующим образом: оценивали в процентном соотношении содержание количества свободнолежащих лимфоцитов и розеткообразующих – 1 лимфоцит и 1 гранулоцит (ЛСГ-1), 1 лимфоцит и 2 гранулоцита (ЛСГ-2), 1 лимфоцит и 3 гранулоцита (рис. 4, 5, 6). Данные электронной микроскопии подтверждают наличие реально существующего плотного контакта между лимфоцитом и гранулоцитом в розетке (рис. 7).

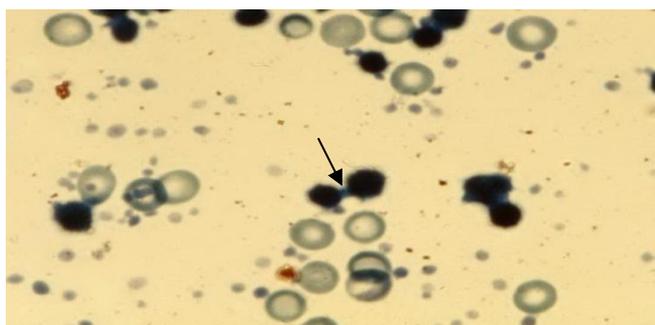


Рис. 4. Мазок лимфоцитов и гранулоцитов. Представлен клеточный контакт (↑) 1 лимфоцита и 1 гранулоцита. Окраска по Маю-Грюнвальду. Ув. 10x90 .



Рис. 5. Мазок лимфоцитов и гранулоцитов. Представлен клеточный контакт (↑) 1 лимфоцита и 2 гранулоцитов. Окраска по Маю-Грюнвальду. Ув. 10x90.

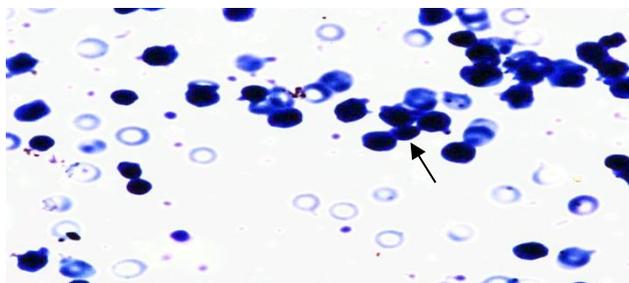


Рис. 6. Мазок лимфоцитов и гранулоцитов. Представлен клеточный контакт (↑) 1 лимфоцита и 3 гранулоцитов. Окраска по Маю-Грюнвальду. Ув. 10x90.



Рис. 7. Электронограмма места контакта (↑) между мембраной Т-лимфоцита и ламентарным отростком гранулоцита. Окраска четырехокисью осмия и уранилацетатом. Ув. 20000.

О состоянии оксидантно-антиоксидантной системы судили по уровню содержания продуктов перекисного окисления липидов (малоннового диальдегида (МДА), гидроперекисей (ГП), диеновых конъюгатов (ДК)) и ферментов антиоксидантной системы (церулоплазмينا (ЦП), витамина Е), исследование которых проводилось по общепринятым методикам [94, 118, 204, 217]. В качестве критерия баланса оксидантной и антиоксидантной активности использовали индекс пероксидации (ИП), как отношение

$$\text{ДК+ГП+МДА/ЦП (усл. ед.)}$$

С целью изучения толерантности к физической нагрузке проводили тест с 6-ти минутной ходьбой в соответствии со стандартным протоколом [253, 284]. В процессе нагрузочного теста оценивали выраженность одышки по шкале Г. Борга от 0 до 10 баллов. Перед исследованием и по его окончании всем пациентам регистрировали частоту сердечных сокращений, артериальное давление и сатурацию кислорода крови (SaO_2). Дистанцию, пройденную в течение 6 минут, измеряли в метрах и сравнивали с должным показателем теста 6MWD (i) для мужчин и женщин. 6MWD (i) вычисляли по ниже приведенным формулам, которые учитывают возраст в годах, массу тела в килограммах, рост в сантиметрах, индекс массы тела (ИМТ).

Для мужчин: $6MWD(i) = 1140 - 5,61 \times \text{ИМТ} - 6,94 \times \text{возраст}$.

Для женщин: $6MWD(i) = 1017 - 6,24 \times \text{ИМТ} - 5,83 \times \text{возраст}$.

Сатурацию кислорода крови определяли с помощью пальцевого пульсоксиметра 9500 Onyx (Nonin Medical, США).

Для оценки параметров качества жизни применяли один из наиболее популярных общих опросников MOS SF 36-item Short-Form Health Survey, который позволяет оценивать качество жизни респондентов с различной нозологией и сравнивать эти показатели с таковыми у здоровых лиц [525].

Частоту обострения хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца и развитие острых сердечно-сосудистых событий оценивали ретроспективно.

2.3. Методы медикаментозной и немедикаментозной терапии

Все больные получали медикаментозную терапию, предусмотренную медико-экономическими стандартами лечения ХОБЛ и ишемической болезни сердца. В базисной терапии ХОБЛ были использованы тиотропия бромид («Спирива», Boehringer Ingelheim, Германия) 18 мкг в сутки через ХандиХалер, по требованию применялся беродуал (Boehringer Ingelheim, Германия) через небулайзер, при необходимости терапия дополнялась внутримышечным введением антибиотиков (с учетом микрофлоры), лазолваном 2 мл три раза в день через небулайзер, кислородотерапией. В базисной терапии ишемии использовались антиагрегант (ацетилсалициловая кислота 75-150 мг в сутки или кардиомагнил 75 мг в сутки или тромбо АСС 50 мг в сутки), триметазидин 20 мг 3 раза в сутки (ЗАО Алсифарма, Россия), изосорбид 5-мононитрат («Моносан», СЁРЛ Фарма, Россия) 20-40 мг в сутки, нитроглицерин (по требованию).

В дополнение к комплексной терапии больным ХОБЛ, сочетанной с ИБС (основная группа) назначались:

в 1-й группе β_1 -кардиоселективный адrenoблокатор III поколения небиволол (Берлин Хеми Менарини Фарма Гмб-Х») от 1,25 до 5 мг в непрерывном режиме (титрация дозы проводилась согласно рекомендациям под контролем ЧСС и АД);

во 2-ой группе ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы четвертой генерации розувастатин («Крестор», АстраЗенека, Великобритания) 10 мг в сутки в непрерывном режиме;

в 3-й группе электрофорез с солевым осадком минеральной воды «Амурская-2» с помощью аппарата «Поток-1» на область грудной клетки, с поперечным наложением электродов, силой тока 8-12 мА, продолжительностью 10-20 минут, курсом 10-12 процедур, в среднем с $2,76 \pm 1,2$ дня пребывания больного в стационаре, а также на амбулаторном этапе – 2 раза в год, длительностью 10-20 минут, курсом 10-12 процедур [178].

Минеральная вода «Амурская-2» относится к слабоминеральным водам (2 г/дм^2) углекислым гидрокарбонатным магниево-кальциевым-натриевым водам. По химическому составу она ближе к кисловодскому

нарзану и сибирским минеральным водам. Солевой осадок получают путем отстаивания минеральной воды, забранной из скважины, подогретой до 25°C в течение трех суток. По данным спектрального анализа в солевом осадке содержатся эссенциальные микроэлементы (магний, медь, цинк, марганец, никель), которые являются необходимой частью физиологического течения тканевых и внутриклеточных обменных процессов. Содержание токсических элементов и радиоактивных веществ в солевом осадке не превышает пределы допустимых концентраций (мг/дм³): свинец – менее 0,0001, ртуть – менее 0,0001, мышьяк – меньше 0,002, остаточный алюминий – 0,0094, кадмий – меньше 0,0001, Радий-226 – меньше 177,6 Бк/кг, Торий-232 – меньше 120,6 Бк/кг, Цезий-137 – меньше 3,8 Бк/кг [199].

Химические ингредиенты солевого осадка определяют ее лечебные свойства – противовоспалительное, нервно-рефлекторное, дезинтоксикационное, нейрогуморальное и др., что способствует ослаблению воспалительного процесса, улучшению трофики клеток, клеточного метаболизма, снижению невротической реакции, а также улучшению функционирования сердечно-сосудистой, дыхательной систем.

В 4-й группе пациентам в дополнение к комплексной медикаментозной терапии была назначена лечебная гимнастика.

На стационарном этапе лечебная гимнастика проводилась с третьего дня нахождения больного в стационаре по разработанному алгоритму (приложение 2) в щадяще-тренирующем режиме и предусматривала 2 занятия в день: первое занятие больной выполнял под руководством инструктора, второе – самостоятельно. Первое занятие состояло из трех частей:

– **вводная часть** (3-5 мин.) включала 4-5 упражнения для мелких мышц верхних и нижних конечностей, количество повторений – 4-6 раз, дыхание произвольное, исходное положение – сидя или стоя, темп умеренный, амплитуда движений средняя или полная;

– **основная часть** (до 15 мин.) включала следующие дыхательные упражнения: «вдох-выдох», с задержкой дыхания, изменением фаз дыхательного цикла, «открытым» сопротивлением выдоху – 4-6 повторений; 3-4 звуковых упражнения на расслабление с произношением

звуков «у», «ф», кратность повторения 4-6 раз; 5-6 упражнений для средних и крупных мышечных групп и суставов, количество повторений 4-6 раз; диафрагмальное дыхание – 5-6 повторений. Исходное положение – сидя на стуле, темп средний, амплитуда движений средняя в соответствии с фазами дыхательного цикла;

– **заключительная часть** (5 мин.) включала 2-3 дыхательных упражнений «вдох-выдох», диафрагмальное дыхание 4-5 повторений, исходное положение – сидя на стуле темп умеренный.

Особенностью данного метода явилось то, что больные отбираются на программу лечебной гимнастики с учетом набранных баллов, путем оценки клинических показателей и данных ЭКГ, которые оценивали следующим образом:

– *мокрота*: нет – 0 баллов; скудная – 1 балл; умеренная – 2 балла; обильная – 3 балла;

– *кашель*: отсутствует – 0 баллов; редкий – 1 балл; умеренный – 2 балла; выраженный – 3 балла;

– *приступы стенокардии*: нет – 0 баллов; редкие (до 1-2 раз в неделю) – 1 балл, более 2 раз в неделю – 2 балла; ежедневные – 3 балла;

– *одышка*: нет – 0 баллов; легкая – 1 балл, средняя – 2 балла, тяжелая – 3 балла;

– *ЧСС*: до 80 уд. в мин. – 0 баллов; до 90 уд. в мин. – 1 балл; до 100 ударов в мин. – 2 балла; свыше 100 ударов в мин. – 3 балла;

– *недостаточность кровообращения*: нет – 0 баллов, 1 ФК – 1 балл, 2 ФК – 2 балла; свыше 2 ФК – 3 балла;

– *масса тела*: нормальная – 0 баллов; пониженная – 1 балл; избыточная – 2 балла; ожирение – 3 балла;

– *систолическое артериальное давление*: до 120 мм рт.ст. – 0 баллов; свыше 135 мм рт.ст. – 1 балл;

– *электрокардиограмма*: нормальная – 0 баллов; гипоксия миокарда левого желудочка – 1 балл; ишемия миокарда левого желудочка – 2 балла;

– *нарушение сердечного ритма*: нет – 0 баллов, редкие желудочковые или наджелудочковые экстрасистолы – 1 балл; частая наджелу-

дочковая экстрасистолия или политопные желудочковые экстрасистолы – 2 балла; любые комбинации нарушения ритма – 3 балла.

Рассчитывали минимальное (от 0 до 10 баллов), среднее (от 10 до 20) и максимальное количество (от 20 баллов) набранных баллов.

Увеличение темпа, продолжительности занятия проводилось под контролем переносимости занятий путем оценки клинических симптомов, артериального давления, частоты сердечных сокращений, частоты дыхательных движений, сатурации крови кислородом (ежедневно), пикфлоуметрии, электрокардиограмма выполнялась на третий, пятый, седьмой день занятий.

На амбулаторном этапе лечебная гимнастика проводилась два раза в год в зале лечебной физкультуры под руководством инструктора в щадяще-тренирующем режиме курсом 10-12 занятий, продолжительность занятия – 30 мин. Занятия проводили по той же программе, что и на стационарном этапе, с увеличением времени основной части занятий до 20 мин., интенсивности, кратности, объема физических и дыхательных упражнений с использованием гимнастической палки, мяча. В качестве самостоятельного занятия больным предлагались 8-10 упражнений (2-3 упражнения для мелких мышц нижних и верхних конечностей, 2-3 звуковых упражнения на расслабление, 2-3 дыхательных упражнений, диафрагмальное дыхание). Все упражнения рекомендовалось проводить сидя на стуле или стоя, темп умеренный, амплитуда движений средняя, кратность повторений 4-6 раз. После занятия больные заполняли лист самоконтроля, включающий балльную оценку респираторных и кардиальных симптомов, ЧСС, самочувствия, настроения, физической активности.

Группы больных, получавшие одну из лечебных программ, и группа контроля были сопоставимы по возрасту, полу, продолжительности течения хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца, анамнезу курения (табл.7).

Образовательная программа включала антитабачную, обучающую и мотивационную поддержку в рамках занятий в «ХОБЛ школе»: восемь занятий на стационарном этапе и двенадцать занятий на амбулаторном этапе.

Таблица 7

Характеристика больных ХОБЛ с ИБС, обследованных с целью оценки эффективности лечебных программ, при использовании различных методов лечения (стационарный/амбулаторный этапы)

Группы	Количество больных	Пол		Возраст (лет)	Стаж заболевания (M±m)		Анамнез курения (пачки/ лет (M±m))
		м	ж		ХОБЛ	ИБС	
1-я группа	25/18	21/15	4/3	$55,82 \pm 2,22$ $53,64 \pm 2,08$	$13,25 \pm 2,08$ $13,76 \pm 2,12$	$5,12 \pm 2,10$ $5,25 \pm 2,11$	$21,20 \pm 2,56$ $21,10 \pm 2,46$
2-я группа	30/21	23/18	7/4	$52,45 \pm 2,18$ $51,42 \pm 1,45$	$12,22 \pm 2,08$ $12,32 \pm 2,06$	$6,04 \pm 1,18$ $6,32 \pm 1,22$	$22,40 \pm 2,41$ $21,72 \pm 2,46$
3-я группа	27/15	22/12	5/3	$54,32 \pm 2,38$ $53,14 \pm 2,18$	$11,25 \pm 2,10$ $11,78 \pm 2,14$	$5,68 \pm 1,42$ $5,91 \pm 1,56$	$24,50 \pm 2,16$ $23,58 \pm 2,21$
4-я группа	26/16	19/12	7/4	$50,72 \pm 2,05$ $50,28 \pm 1,76$	$12,64 \pm 2,18$ $12,85 \pm 2,15$	$6,12 \pm 1,56$ $6,08 \pm 1,60$	$25,3 \pm 1,86$ $25,41 \pm 2,10$
Группа контроля	28/17	23/13	5/4	$51,34 \pm 2,12$ $50,68 \pm 2,02$	$11,02 \pm 3,12$ $11,16 \pm 2,74$	$5,28 \pm 2,46$ $5,63 \pm 2,32$	$23,42 \pm 2,08$ $22,83 \pm 1,78$

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась методами вариационной статистики с использованием пакета прикладных программ компании StatSoft, Statistica 6.0. Для статистического анализа использовались следующие методы:

1. Характеристика вариационных рядов. Каждую группу характеризовали следующие результаты: средняя арифметическая (M), среднее квадратичное (стандартное) отклонение (σ), стандартная ошибка среднего значения (m), коэффициент вариации (v), 95%-й интервал для средних значений ($M \pm tm$), где t определялся по таблице граничных значений критерия Стьюдента при доверительном уровне 95% и числе степеней свободы $f = n - 1$.

2. При нормальном распределении показателей в исследуемых группах для определения статистической значимости использовали критерий Стьюдента (при сравнении двух групп), критерий Ньюмена-Кейлса (для множественных сравнений), парный критерий Стьюдента (при повторных исследованиях в одной группе до и после лечения), корреляцию Пирсона (для выявления зависимостей). Принимались во внимание уровни значимости (p) 0,05; 0,01; 0,001. Для нахождения p по

непарному критерию принимали число степеней свободы $f = n_1 + n_2 - 2$, по парному $f = 2n - 1$.

3. При отсутствии нормального распределения данных использовались непараметрические критерии: критерий Манна-Уитни (при сравнении двух выборок), методы непараметрического множественного сравнения (при сравнении более двух выборок), критерий Уилкоксона (для оценки различий показателей до и после лечения), коэффициент ранговой корреляции Спирмена (для выявления связи признаков).

4. Точное вычисление значимости различий долей (процентов) проводилось по методу углового преобразования Фишера.

6. Дискриминантный анализ. Определялась дискриминантная функция с вероятностью различий не менее 95%, и выводилось дискриминантное уравнение.

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ КОМОРБИДНОГО ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Актуальность исследования клинико-функциональных особенностей течения ХОБЛ и ИБС при их совместном течении определяется ростом распространенности этой микст-патологии, ускоренным развитием у подобного рода больных легочно-сердечной недостаточности и более высокой летальностью (А.Г. Чучалин, 2008). Чаще всего у данной категории больных на первый план выходят жалобы респираторного характера (одышка, кашель), маскирующие сопутствующую ИБС, но нередко в клинической практике встречаются пациенты и с обратной закономерностью, у которых жалобы кардиологического характера (боль в области сердца, сердцебиение, одышка при проявлении сердечной недостаточности) оставляют в «тени» ХОБЛ. Это обусловлено тесной функциональной, гемодинамической, нейрогуморальной связью между системой кровообращения и дыхания.

Поэтому изучение клинико-функциональных особенностей коморбидного течения ХОБЛ и ИБС имеет большое научно-практическое значение для клиницистов.

3.1. Клинико-физикальные данные пациентов с коморбидным и обособленным течением ХОБЛ и ИБС

Все пациенты 1-й группы сравнения и основной группы, включенные в обследование, были с обострением ХОБЛ. Определено, что обострение ХОБЛ в основной группе и 1-й группе сравнения проявлялось однотипными респираторными жалобами – кашлем, выделением мокроты, одышкой. Тем не менее, несмотря на схожесть респираторных симптомов, между анализируемыми группами имелись клинические различия в их выраженности.

Как видно из таблицы 8, у больных первой группы (с изолированно протекающей ХОБЛ) достоверно чаще, чем у больных основной группы, регистрировался влажный кашель с мокротой преимущественно слизистого характера ($p < 0,001$), а больные основной группы достоверно чаще предъявляли жалобы на влажный кашель преимущественно с мокротой слизисто-гнойного характера ($p < 0,01$), выраженную одышку ($p < 0,01$). В основной группе отмечалась тенденция к увеличению числа больных, у которых мокрота имела гнойный характер.

Таблица 8

Частота встречаемости респираторных жалоб у больных ХОБЛ и больных ХОБЛ в сочетании с ИБС

Жалобы	Основная группа (n=136)		1-я группа сравнения (n=56)		χ^2	p
	число больных	%	число больных	%		
Кашель:						
сухой	57	41,9	19	33,9	0.750	>0,05
влажный	79	58,1	37	66,1	0.750	>0,05
Мокрота:						
слизистая	34	26,8	26	49,1	7.384	<0,01
слизисто-гнойная	82	64,6	23	43,3	6.052	<0,01
гнойная	11	8,6	4	7,6	0.002	>0,05
Одышка:						
-незначительная	12	13,2	17	30,4	12.714	<0,001
-умеренная	66	44,1	26	46,4	0.111	>0,05
-выраженная	58	42,7	13	23,2	5.621	<0,01

Примечание: % – процентное отношение к общему числу больных в группе; χ^2 , p – значение критерия альтернативного распределения показателей и уровень значимости различий между основной группой и 1-й группой сравнения.

Таблица 9

Балльная оценка выраженности респираторных симптомов у пациентов ХОБЛ и больных ХОБЛ в сочетании с ИБС

Симптом (баллы)	Основная группа (n=136)	1-я группа сравнения (n=56)
Кашель	2,45±0,14*	1,87±0,15
Нарушение продукции и отхождения мокроты	2,86±0,17*	2,12±0,08
Одышка	2,8±0,07*	2,2±0,08

Примечание: * – достоверность различий между показателями основной группы и 1-й группы сравнения (при $p < 0,01$).

Согласно балльной оценке выраженность респираторных симптомов в основной группе была существенно выше, чем в первой группе сравнения (табл. 9) и значительно чаще определялась вторая степень выраженности одышки по шкале MRC (табл. 10).

Таблица 10

Степень выраженности одышки по шкале диспноэ MRC у больных ХОБЛ и больных ХОБЛ в сочетании с ИБС

MRC Степень/тяжесть	Группы больных				χ^2	p
	основная группа (n=136)		1-я группа сравнения (n=56)			
	абс. число	%	абс. число	%		
0/Нет	0	0,00	0	0,00	-	-
1/Легкая	22	16,2	19	33,9	5.852	<0,05
2/Средняя	107	78,7	35	62,5	4.582	<0,05
3/Тяжелая	7	5,1	2	3,6	0.009	>0,05
4/Оченьтяжелая	0	0,00	0	0,00	-	-

Примечание: %- процентное отношение к общему числу больных в группе; χ^2 , p - значение критерия альтернативного распределения показателей и уровень значимости различий между 1-й группой сравнения и основной группой.

Смешанная форма ХОБЛ (бронхитическая+эмфизематозная) в анализируемых группах была преобладающей (табл. 11). Наряду с этим у пациентов основной группы отмечалась тенденция к увеличению частоты встречаемости бронхитической формы ХОБЛ. Известно, что эмфизематозная форма более благоприятная, чем бронхитическая, поскольку декомпенсация легочного сердца происходит в более поздние стадии [200].

Таблица 11

Частота встречаемости клинических форм ХОБЛ с ИБС и с ХОБЛ

Клинические формы ХОБЛ	Основная группа (n=136)		1-я группа сравнения (n=56)		χ^2	p
	абс. число	%	абс. число	%		
бронхитическая	13	9,6	3	5,4	0.449	>0,05
эмфизематозная	3	2,2	5	8,9	2.964	>0,05
смешанная	120	88,2	48	85,7	0.056	>0,05

Примечание: % – процентное отношение к общему числу больных в группе; χ^2 , p – значение критерия альтернативного распределения показателей и уровень значимости различий между 1-й группой сравнения и основной группой.

При анализе клинического течения ИБС было отмечено, что количество эпизодов приступов стенокардии в основной группе было достоверно больше, чем во второй группе сравнения (табл. 12).

Таблица 12

Характеристика и провоцирующие факторы стабильной стенокардии, средняя потребность в нитратах короткого действия при ХОБЛ и ХОБЛ в сочетании с ИБС

Показатели	Основная группа (n=136)	2-я группа сравнения (n=60)	χ^2	p
Количество эпизодов стенокардии на одного больного в течение недели, (M±m)	6,53±1,14	3,16±1,23		<0,05
Средняя длительность приступа стенокардии, мин., (M±m)	2,89±0,13	1,18±0,11		<0,001
Количество таблеток нитроглицерина на одного больного в течение недели, (M±m)	5,62±1,02	2,14±0,08		<0,001
Типичный болевой синдром, абс. число, (%)	53 (38,9)	58 (96,7)	59.397	<0,001
Эквиваленты стенокардии (чувство нехватки воздуха, онемение левой руки, резкая утомляемость при физической нагрузке, дискомфорт в грудной клетке), абс. число, (%)	83 (61,1)	2 (3,3)	37.484	<0,001
Типичная локализация болевого синдрома (загрудинная), абс. число, (%)	35 (56,5)	51 (87,9)	6.404	<0,01
Нетипичная локализация болевого синдрома (правая половина грудной клетки, эпигастральная область), абс. число, (%)	18 (29)	7 (12,1)	6.404	<0,01
Типичная иррадиация болевого синдрома (левое плечо, нижняя челюсть), абс. число, (%)	33 (62,3)	54 (93,1)	35.753	<0,001
Нетипичная иррадиация болевого синдрома (правое плечо, шея), абс. число, (%)	20 (37,7)	4 (6,9)	35.753	<0,001
Факторы, провоцирующие ангинозный приступ:				
-физическая и/или эмоциональная нагрузка, абс. число, (%)	30 (56,6)	55 (94,8)	20.447	<0,001
-курение, абс. число, (%)	6 (11,3)	3 (5,2)	0.701	>0,05
-кашель, абс. число, (%)	17 (32,1)	0,00	18.589	<0,001

Примечание: % – процентное отношение к общему числу больных в группе; χ^2 , p – значение критерия альтернативного распределения показателей и уровень значимости различий между 2-й группой сравнения и основной группой.

Были выявлены клинические различия по характеру и интенсивности болевого синдрома. Так, пациенты основной группы достоверно

чаще, чем во второй группе сравнения, предъявляли жалобы на чувство нехватки воздуха, резкую утомляемость при физической нагрузке, онемение левой руки, дискомфорт в грудной клетке ($\chi^2=37,484$; $p<0,001$) при сохранении основных признаков стенокардии (четкая связь указанных симптомов с физической и/или эмоциональной нагрузкой и их купирование при прекращении физической нагрузки и/или после приема нитроглицерина), что было нами расценено, как проявление атипичного течения ИБС. Только в основной группе 17 (23,1%) больных в качестве провоцирующего фактора приступа стенокардии называли кашель ($\chi^2=18,589$; $p<0,001$).

Важно отметить, что совместное течение ХОБЛ и ИБС модифицировало течение и типичного ангинозного приступа. Так, по отношению ко второй группе сравнения, в основной группе длительность болевого приступа была больше в 2,4 раза ($p<0,001$), что сопровождалось увеличением кратности приема нитроглицерина в 2,6 раза ($p<0,001$), было больше на 16,9% больных с нетипичной его локализацией ($p<0,01$) и на 31% с нетипичной иррадиацией болевого приступа ($p<0,001$).

При физикальном обследовании дыхательной системы было установлено, что у большинства больных как основной группы (91,1%), так и первой группы сравнения (73,5%) при перкуссии определялся перкуторно легочный звук, а при аускультации жесткое дыхание с сухими рассеянными хрипами. Наряду с этим, в основной группе в 2,9 раза было больше больных с коробочным оттенком перкуторного звука ($\chi^2=6,261$; $p<0,05$), ослабленным дыханием ($\chi^2=7,973$; $p<0,01$), наблюдалась более высокая средняя частота дыханий в минуту ($p<0,01$). По отношению ко второй группе сравнения различия были еще более выраженными.

При физикальном обследовании сердечно-сосудистой системы в основной группе, по отношению к первой группе сравнения, было значительно меньше больных с неизменными границами сердца ($\chi^2=34,400$; $p<0,001$) и достоверно больше пациентов с усилением верхушечного ($\chi^2=6,965$; $p<0,01$) и сердечного ($\chi^2=3,812$; $p<0,05$) толчка, акцентом II тона над легочной артерией ($\chi^2=6,495$; $p<0,01$). Функциональный шум диастолической недостаточности клапана легочной арте-

рии выявлен у 11 (8,1%) человек основной группе против 2 (3,6%) больных первой группы сравнения, но без достоверных различий. Во второй группе сравнения таких пациентов не было.

В основной группе, по отношению к первой и второй группам сравнения, отмечалась тенденция к увеличению частоты встречаемости пациентов с функциональным шумом систолической недостаточности митрального клапана. Средняя частота сердечных сокращений в основной группе была больше в 1,2 раза ($p < 0,05$), чем в первой группе сравнения и в 1,4 раза ($p < 0,01$) больше, чем во второй группе сравнения. Клинические признаки хронического легочного сердца (периферические отеки, увеличения размеров печени) выявлены у 25 (18,4%) больных основной группы против 4 (7,1%) пациентов первой группы сравнения ($\chi^2 = 3,080$; $p > 0,05$). Частота встречаемости хронической сердечной недостаточности II стадии II функционального класса при сочетанной патологии была больше на 16,6% ($\chi^2 = 7,749$; $p < 0,01$).

Таким образом, сравнительный анализ клинико-физикальных данных показал, что при коморбидном течении ХОБЛ и ИБС, в отличие от изолированных ХОБЛ и ИБС, клинические признаки вовлечения в патологический процесс дыхательной и сердечно-сосудистой систем были более выраженными, что указывает на их отрицательное взаимовлияние на кардиореспираторную систему.

3.2. Функция внешнего дыхания при коморбидном течении ХОБЛ и ИБС

Изменения со стороны функции внешнего дыхания у больных основной группы и первой группы, по отношению к здоровым лицам, были однотипными, что проявлялось снижением всех изучаемых параметров функции внешнего дыхания (табл. 13). При этом обращало на себя внимание наличие достоверных различий между показателями бронхиальной проходимости в основной группе, по отношению к первой группе сравнения, выражающихся в достоверно большем снижении жизненной емкости легких на 11,3% ($p < 0,05$), ФЖЕЛ на 10,9% ($p < 0,05$), ОФВ₁ на 10,8% ($p < 0,05$), ОФВ₁/ФЖЕЛ на 11,9% ($p < 0,05$). Показатели пиковой объемной скорости выдоха, МОС_{25,50,75} имели такую же направленность (рис. 8).

Таблица 13

Результаты сравнительного анализа показателей функции внешнего дыхания у больных ХОБЛ с ИБС и с ХОБЛ (M±m)

Показатели ФВД (%Д)	Здоровые лица (n=30)	1-я группа сравнения (n=56)	Основная группа (n=136)
ЖЕЛ%	96,2±2,6	73,78±3,12*	65,5±2,14*
ФЖЕЛ%	98,2±5,7	76,82±2,28*	68,4±3,18*
ОФВ ₁ %	93,7±2,4	67,42±2,18*	60,12±2,14*
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	96,1±3,1	64,24±2,16*	56,6±3,24*
ПОС%	94,5±4,8	59,14±2,24*	51,28±3,21*
МОС ₂₅ %	93,2±5,7	49,84±2,26*	40,3±2,06*
МОС ₅₀ %	89,3±5,3	47,25±2,75*	37,23±2,32*
МОС ₇₅ %	87,5±6,2	39,97±2,23*	31,46±2,18*

Примечание: * – уровень значимости различий между показателями 1-й группы сравнения, основной группы и здоровыми лицами (* – p<0,001)

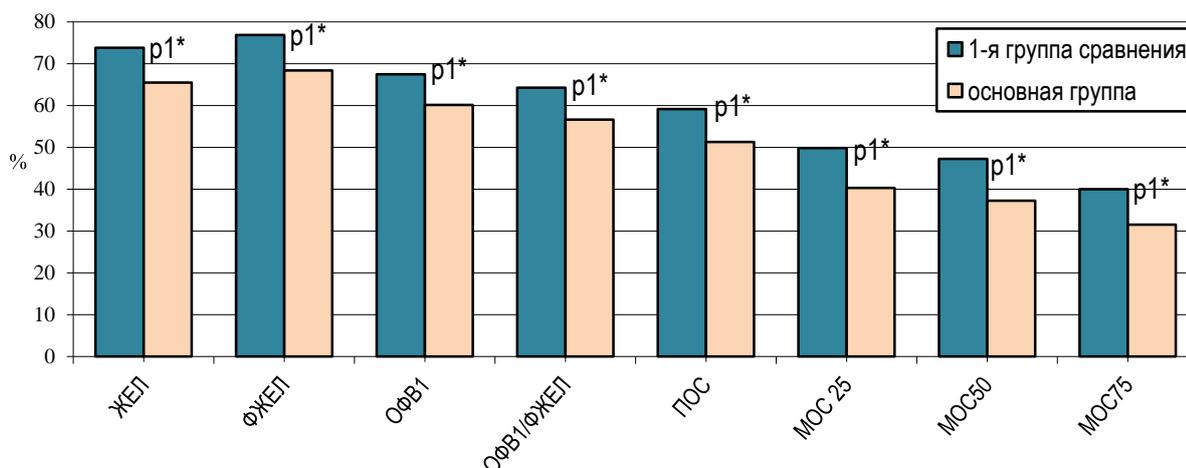


Рис. 8. Показатели функции внешнего дыхания у больных ХОБЛ в сочетании с ИБС и изолированной ХОБЛ (* – достоверность различий показателей между основной группой и 1-й группой сравнения при p<0,05)..

Все это свидетельствовало о более выраженных как обструктивных, так и рестриктивных нарушениях при микст-патологии, в отличие от изолировано протекающей ХОБЛ.

При детальном анализе типов вентиляционных нарушений было установлено, что у больных, как основной группы, так и первой группы сравнения, имелись два основных типа вентиляционных нарушений: об-

структивный со значительным снижением жизненной емкости легких (преобладал в основной группе) и обструктивный, при условно нормальных или умеренно сниженных показателях жизненной емкости легких, который чаще наблюдался в первой группе сравнения.

При этом у пациентов основной группы было установлено наличие паттерна, характерного для более выраженной бронхиальной обструкции, охватывающей все отделы бронхиального дерева, которая проявилась более выраженным снижением показателей ЖЕЛ, ФЖЕЛ на фоне большего снижения $ОФВ_1$, $ОФВ_1/ФЖЕЛ$, $МОС_{25,50,75}$, ПОС. Следует отметить, что только у 32 (23,5%) больных основной группы показатели вентиляции характеризовались нормальной ЖЕЛ и ФЖЕЛ на фоне умеренного снижения $ОФВ_1$, индекса Тиффно, ПОС, $МОС_{25,50,75}$, что свидетельствовало об обструкции без признаков рестриктивных нарушений, а у 9 (16,1%) больных первой группы сравнения зарегистрировано значительное снижение $ОФВ_1$, $ОФВ_1/ФЖЕЛ$, ПОС, $МОС_{25,50,75}$ на фоне выраженного снижения ЖЕЛ и ФЖЕЛ, что указывало на наличие рестриктивных и обструктивных нарушений.

В уменьшении жизненной емкости легких в первой и основной группах, наряду с обструкцией и эмфиземой, важную роль могли играть пневмосклероз и связанные с ним рестриктивные нарушения, а также курение, напрямую связанное с патологическими процессами в легких, в том числе с замедлением мукоцилиарного транспорта, разрушением легочного сурфактанта, усилением выброса лизосомальных ферментов [256].

Установлено, что у 21 (15,4%) пациента основной группы и 2 (3,6%) больных первой группы сравнения ($\chi^2=4.234$; $p<0,05$) при визуальном анализе петли «поток-объем» наблюдался «провал» сразу после достижения пика с последующим плавным ее снижением. Такие изменения на спирограмме, по мнению ряда исследователей, обусловлены резко выраженным ранним экспираторным закрытием патологически измененных дыхательных путей (симптом «воздушной ловушки») из-за бронхоспазма и снижения эластичности паренхимы легкого, что является прогностически неблагоприятным [228, 256, 322]. Чисто рестриктивных изменений в анализируемых группах нами не выявлено.

Наличие достоверных различий между показателями функции внешнего дыхания в основной группе и первой группе сравнения, свидетельствует о том, что сопутствующая ишемическая болезнь сердца способствует усугублению как обструктивных, так и рестриктивных нарушений, вероятно, за счет нарушения гемодинамики по малому кругу кровообращения. Об этом свидетельствовала полученная слабая, но достоверная обратная корреляция между уровнем СрДЛА и ЖЕЛ ($r=-0,38$, $p<0,05$), СрДЛА и ОФВ₁ ($r=-0,36$, $p<0,05$) и между максимальной скоростью кровотока в легочной артерии и ЖЕЛ ($r=-0,512$, $p<0,01$) в основной группе.

Следовательно, при совместном течении ХОБЛ и ИБС нарушения функции внешнего дыхания более выражены, что необходимо учитывать при лечении.

3.3. Функциональное состояние миокарда левого желудочка при коморбидном течении ХОБЛ и ИБС

С целью изучения особенностей функционального состояния миокарда левого желудочка у всех пациентов, включенных в обследование, были проанализированы данные исследования ЭКГ от двенадцати общепринятых отведений, дисперсионного картирования ЭКГ и суточного мониторирования ЭКГ (СМ ЭКГ) по Холтеру. При анализе показателей, полученных при исследовании стандартной ЭКГ оценивались нарушения ритма, проводимости, отклонения сегмента ST, характер зубца Т по общепринятым критериям [172]. Отмечено, что нарушения на ЭКГ были разнообразными и выявлялись у большинства больных первой, второй групп сравнения и у всех больных основной группы. Однако, несмотря на схожесть ЭКГ признаков в анализируемых группах, некоторые отличительные закономерности были установлены (табл. 14). Так, у пациентов основной группы, по отношению к первой группе сравнения, была достоверно больше доля больных с наджелудочковой (в 2,3 раза; $p<0,05$) и желудочковой (в 3,7 раза; $p<0,05$) экстрасистолиями, нарушением реполяризации миокарда левого желудочка (в 1,9 раза; $p<0,05$), синусовой тахикардией (в 1,8 раза; $p<0,01$) и отмечалась тенденция к увеличению частоты встречаемости блокады правой ножки пучка Гиса.

В отличие от основной группы, в группе пациентов с изолированным течением ХОБЛ не было больных с блокадой левой ножки пучка Гиса ($p < 0,001$) и ишемией миокарда левого желудочка ($p < 0,001$). По отношению к группе больных с изолированной ИБС различия были получены по большинству показателей.

Таблица 14

Результаты сравнительного анализа некоторых показателей стандартного электрокардиографического исследования у больных ХОБЛ с ИБС и с ХОБЛ и ИБС изолированного течения

ЭКГ- признаки	1-я группа сравнения (n=56)	2-я группа сравнения (n=60)	Основная группа (n=136)
	абс. число (%)	абс. число (%)	абс. число (%)
Наджелудочковая экстрасистолия	6 (10,7) $\chi^2_1=4.080$ $p_1 < 0,05$	4 (6,7) $\chi^2_2=7.819$ $p_2 < 0,01$	34 (25)
Желудочковая экстрасистолия	2 (1,7) $\chi^2_1=0.089$ $p_1 > 0,05$	4 (6,7) $\chi^2_2=0.013$ $p_2 > 0,05$	8 (5,9)
Блокада правой ножки пучка Гиса	13 (19,6) $\chi^2_1=0.016$ $p_1 > 0,05$	0 (0,000) $\chi^2_2=14.579$ $p_2 < 0,001$	31 (22,7)
Блокада левой ножки пучка Гиса	0 (0,00) $\chi^2_1=13.150$ $p_1 < 0,001$	12 (20) $\chi^2_2=0.024$ $p_2 > 0,05$	28 (20,5)
Нарушение процессов реполяризации ЛЖ	9 (16,01) $\chi^2_1=4.099$ $p_1 < 0,05$	9 (15) $\chi^2_2=5.076$ $p_1 < 0,05$	43 (31,6)
Ишемия миокарда ЛЖ	0 (0,00) $\chi^2_1=21.033$ $p_1 < 0,001$	10 (16,6) $\chi^2_2=3.990$ $p_2 < 0,05$	43 (31,6)
Ускорение АВ-проводимости	17 (30,3) $\chi^2_1=0.021$ $p_1 > 0,05$	6 (10) $\chi^2_2=8.198$ $p_2 < 0,01$	41 (30,1)
Синусовая тахикардия	19 (33,9) $\chi^2_1=10.02$ $p_1 < 0,01$	13 (21,7) $\chi^2_2=23.349$ $p_2 < 0,001$	82 (60,2)
Синусовая брадикардия	0 (0,00) $\chi^2_1=2.122$ $p_1 > 0,05$	11 (18,3) $\chi^2_2=6.019$ $p_2 < 0,01$	8 (5,8)

Примечание: % – процентное отношение к общему числу больных в группе; χ^2_1 , p_1 – значение критерия альтернативного распределения и уровень значимости различий между основной группой и 1-й группой сравнения; χ^2_2 , p_2 – значение критерия альтернативного распределения и уровень значимости различий между основной группой 2-й группой сравнения.

Одной из причин более частой встречаемости синусовой тахикардии, ишемии и нарушения процессов реполяризации миокарда левого желудочка, наджелудочковых аритмий при сочетании ХОБЛ с ИБС может быть то, что миокард оказывается в более невыгодных условиях, чем при изолированно протекающей ХОБЛ и ИБС за счет более выра-

женной гипоксемии. Определенную роль в развитии синусовой тахикардии, наджелудочковых аритмий у данной категории пациентов может также играть неконтролируемый прием бронхолитиков частью больных ХОБЛ и повышение тонуса блуждающего нерва, контролирующей синусовый узел. Тенденция к учащению встречаемости синусовой брадикардии у пациентов при коморбидном течении ХОБЛ и ИБС, по отношению к пациентам с изолированной ХОБЛ, может быть связана с ограниченностью компенсаторных возможностей синусового узла, вследствие чего ЧСС не всегда адекватна степени гипоксемии [254].

Выявленные особенности электрокардиографической картины представляют особый интерес, поскольку своевременное обнаружение и правильная трактовка даже минимальных клинических изменений со стороны сердечно-сосудистой системы у больных ХОБЛ является основанием для более активных диагностических и лечебных мероприятий, направленных на раннее выявление и адекватную коррекцию функциональных нарушений со стороны сердца.

Методы диагностики ишемии миокарда левого желудочка многочисленны, однако, существующая система кардиологического обследования чаще ориентирована на выявление клинически четко оформленных случаев ишемии миокарда левого желудочка, которые не всегда дают возможность обеспечить своевременное начало терапевтических и тем более, профилактических мероприятий.

Одним из способов выявления и прогнозирования острых кардиологических состояний в настоящее время является использование скрининговых ЭКГ-технологий для оперативной и достоверной идентификации лиц, имеющих высокий риск патологических ишемических изменений миокарда. К таким новым технологиям относится метод дисперсионного картирования ЭКГ и прибор «КардиоВизор-06с» (фирма «БИОСС», Москва), который реализует новую технологию анализа ЭКГ-сигнала, базирующуюся на оценке существующих в норме и патологии низкоамплитудных (10-30 мкВ) колебаний (дисперсий) сигнала от цикла к циклу, которые можно выявить на всем протяжении кардиоцикла (P-QRS-T) и затем использовать для оценки электрофизиологического состояния миокарда левого желудочка.

В основе принципа действия прибора «КардиоВизор» лежит анализ существующих в норме и при патологии низкоамплитудных колебаний ЭКГ-сигнала от цикла к циклу (“beat-to-beat”) [208]. Информация о дисперсионных изменениях выводится на экран в виде «портрета сердца», который представляет собой реконструкцию дисперсионных отклонений на поверхности «квазиэпикарда». По данным литературы метод дисперсионного картирования ЭКГ показал высокую специфичность (до 76%) и чувствительность выявления ишемической болезни сердца (до 96%) против 20-25% чувствительности выявления ИБС при стандартном ЭКГ исследовании [50, 69].

Однако, несмотря на активное изучение значимости метода дисперсионного картирования ЭКГ в диагностике ишемической болезни сердца и контроля над адаптацией сердечно-сосудистой системы к физическим тренировкам, в современной литературе практически отсутствуют сведения, касающиеся изучения состояния миокарда левого желудочка с помощью кардиовизора у больных при сочетании ХОБЛ с ИБС, чем и была обусловлена значимость проведенного исследования.

Распределение пациентов в зависимости от цветовой гаммы «портрета сердца» в покое представлено на рисунке 9. Согласно полученным данным, все пациенты в исследуемых группах по цветовой гамме «квазиэпикарда» распределились следующим образом: зеленый цвет «квазиэпикарда» (патологии миокарда левого желудочка нет) регистрировался только у пациентов первой группы сравнения, красный цвет (выраженная патология) – только у пациентов основной группы, коричневый цвет (патология) – только у пациентов второй группы сравнения и основной группы, желтый цвет (пограничное состояние) регистрировался во всех группах больных. При этом в основной группе изменение миокарда левого желудочка были более существенные, о чем свидетельствовала значительно большая частота встречаемости пациентов с коричневой цветовой гаммой «квазиэпикарда», по отношению к первой ($\chi^2=64.315$; $p<0,001$) и второй ($\chi^2=3.983$; $p<0,05$) группам сравнения, а также тенденция к увеличению частоты встречаемости пациентов с красной цветовой гаммой «квазиэпикарда», по отношению к обеим группам.

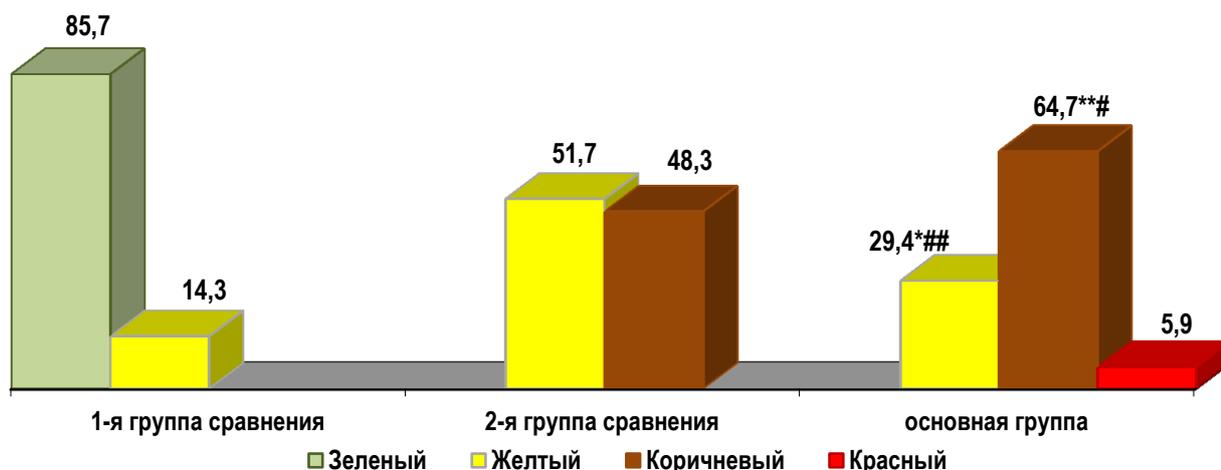


Рис. 9. Распределение больных в анализируемых группах в зависимости от цветовой гаммы на «квазиэпикарде» (%). Обозначения: * – достоверные различия между показателями основной группы и 1-й группы (* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$); # – достоверные различия между показателями 2-й группы и основной группы (# - $p < 0,05$; ## - $p < 0,01$).

Значение интегрального индекса «миокард» во всех группах больных, по сравнению со здоровыми лицами, имел однонаправленный характер в сторону его повышения (табл.15).

Таблица 15

Результаты сравнительного анализа количественных значений интегрального показателя «миокард» в обследованных группах в покое (M+m)

Показатель	Здоровые лица (n=30)	1-я группа сравнения (n=56)	2-я группа сравнения (n=60)	Основная группа (n=136)	p ₁	p ₂
«Миокард», %	14,72 \pm 2,24	18,91 \pm 3,45	24,64 \pm 4,20*	34,27 \pm 3,71**	<0,01	<0,05

Примечание: * – достоверные различия между показателями основной группы, 1-й группы сравнения и здоровыми лицами (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$); p₁ – уровень различий между показателями основной группы и 1-й группы сравнения; p₂ – уровень различий между показателями основной группы и 2-й группы сравнения.

Наряду с этим, количественное значение интегрального индекса «миокард» в группе с коморбидным течением хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца было выше, чем в группе пациентов с ХОБЛ в 1,8 раза ($p < 0,01$) и в 1,4 раза выше ($p < 0,05$), чем в группе больных ИБС, что свидетельствует о более существенной дисфункции миокарда левого желудочка у пациентов с сочетанной патологией.

Наличие достоверных различий между основной группой и группой больных ИБС указывало на то, что ХОБЛ усиливает дисфункцию миокарда левого желудочка за счет вентиляционных нарушений и гипоксемии. Подтверждением этому является наличие обратной корреляционной взаимосвязи между уровнем сатурации крови кислородом и показателем «миокард» ($r=-0,528$; $p<0,01$) в основной группе и первой группе сравнения ($r=-0,408$; $p<0,05$) и между $ОФВ_1$ и показателем «миокард» в основной группе ($r=-0,614$; $p<0,01$) и первой группе сравнения ($r=-0,504$; $p<0,05$).

Помимо традиционного определения параметров дисперсионного картирования ЭКГ мы провели углубленное изучение показателя «миокард» с использованием нагрузочной пробы с дозированной физической нагрузкой. Функциональная проба проводилась на велоэргометре фирмы «Schiller CH-6340 BAAR» (Швейцария) в режиме педалирования 60 об/мин. до достижения ЧСС 120 уд. в мин. Определено, что, выполнение нагрузочной пробы сопровождалось увеличением данного показателя во всех группах, более существенным в основной группе (рис. 10).

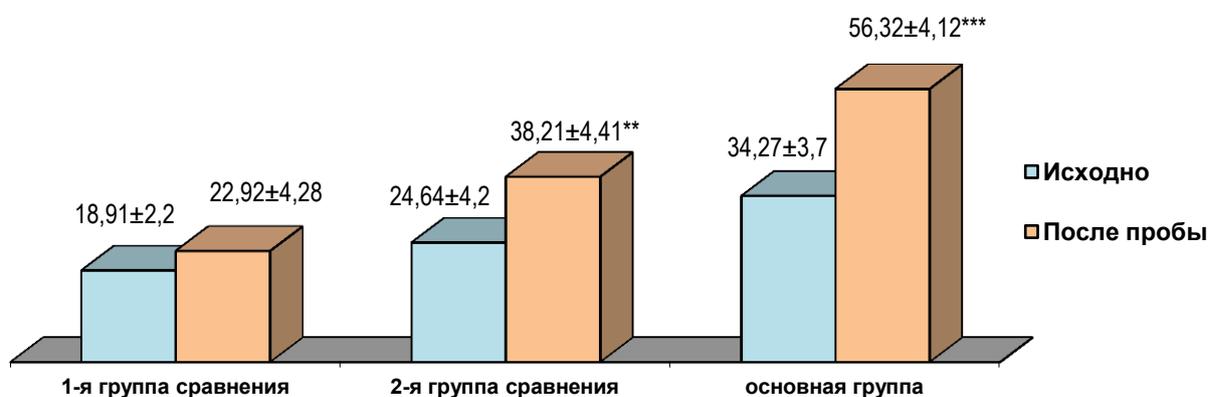


Рис. 10. Динамика показателя «миокард» в ходе пробы с дозированной субмаксимальной физической нагрузкой в обследованных группах больных, %. Символом* обозначены достоверные различия в группах между показателями до и после пробы (*- $p<0,01$; **- $p<0,001$).

При этом, прирост показателя «миокард» в основной группе составил $+64,72\pm3,28\%$, что было выше, чем в первой группе в 1,8 раза ($p<0,001$) и во второй группе в 1,2 раза ($p<0,05$). Также было установле-

но, что на фоне прироста данного показателя свыше 62% у пациентов основной группы регистрировался красный цвет (выраженные изменения) «квазиэпикарда», что указывает на существенное ухудшение функционального состояния левого желудочка при физической нагрузке.

Следовательно, анализ динамики показателя «миокард» целесообразно использовать в качестве экспресс-оценки для контроля проводимой терапии, в том числе и физической реабилитации у данного контингента больных.

3.4. Проявления безболевого ишемии миокарда при коморбидном течении ХОБЛ и ИБС по данным суточного холтеровского мониторингирования ЭКГ

Вопросы значимости выявления безболевого ишемии миокарда в последние годы постоянно обсуждаются в отечественной и зарубежной литературе. Безболевая ишемия миокарда – это преходящее нарушение метаболизма, функции, перфузии или электрической активности сердечной мышцы, которое не сопровождается приступом стенокардии или его эквивалентами. У некоторых пациентов «немая», «скрытая» или безболевая ишемия миокарда может быть единственным проявлением коронарной болезни сердца. Результаты большинства исследований свидетельствуют о том, что больные с эпизодами безболевого ишемии миокарда, представляют собой группу повышенного риска развития сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с больными, у которых эти эпизоды отсутствуют. Кроме того, сочетание безболевого ишемии миокарда с нарушениями ритма сердца, особенно с желудочковой экстрасистолией, расценивают как предвестник внезапной смерти [72, 73]. Однако, несмотря на активное изучение безболевого ишемии миокарда при ИБС, остаются малоизученными вопросы, касающиеся особенностей проявления этого симптома и его прогностическое значение при сочетанной патологии.

При анализе данных суточного мониторингирования ЭКГ по Холтеру установлено существенное преобладание эпизодов безболевого ишемии миокарда у больных с микст-патологией (табл. 16).

Таблица 16

Частота встречаемости эпизодов безболевой ишемии миокарда у больных ХОБЛ с ИБС и с изолированным течением ХОБЛ и ИБС

Группы	Частота эпизодов ББИМ		Критерий альтернативного распределения	Достоверность различий
	абс. число	% от общего числа		
1-я группа сравнения (n=56)	11	19,6	$\chi^2_1=19.585$	$p_1<0,001$
2-я группа сравнения (n=60)	21	35	$\chi^2_2=6.541$	$p_2<0,01$
Основная группа (n=136)	76	55,9		

Примечание: χ^2_1 , p_1 – значение критерия альтернативного распределения и уровень значимости различий между 1-й группой сравнения и основной группой; χ^2_2 , p_2 – значение критерия альтернативного распределения и уровень значимости различий между 2-й группой сравнения и основной группой.

Важно отметить, что у 44,7% пациентов основной группы регистрировалось сочетание эпизодов безболевой ишемии миокарда в дневное и ночное время, что было достоверно чаще, чем в первой ($p<0,01$) и второй ($p<0,01$) группах сравнения, при этом отмечалась тенденция к увеличению частоты встречаемости эпизодов безболевой ишемии миокарда в утреннее время и косовосходящего подъема сегмента ST в отведениях V4 и J в утреннее и ночное время (табл. 17). У пациентов основной группы, по отношению к первой и второй группам сравнения, было достоверно больше количество эпизодов безболевой ишемии миокарда в течение суток, их продолжительность и смещение сегмента ST ниже изолинии (рис. 11). Эпизоды безболевой ишемии миокарда в основной группе регистрировались при средней ЧСС $94,31\pm 2,48$ в мин. против $84,26\pm 2,04$ в мин. в первой группе сравнения ($p<0,01$) и $72,24\pm 3,26$ в мин. во второй группе ($p<0,001$).

Известно, что повышенная частота сердечных сокращений является мощным независимым фактором кардиваскулярной и общей смертности [261]. У пациентов с изолированным течением ХОБЛ эпизоды безболевой ишемии миокарда преимущественно были связаны с курением (у 80% больных), у больных с изолированной ИБС – с физической и/или эмоциональной нагрузкой (у 90,4% больных), в группе с коморбидным течением ХОБЛ и ИБС – с физической и/или эмоциональной нагрузкой (у 76% больных) и у 24% пациентов – с курением.

Таблица 17

Частота встречаемости эпизодов безболевой ишемии миокарда в зависимости от времени суток и характер изменения сегмента ST в отведении V4 и J у больных ХОБЛ с ИБС и с изолированным течением ХОБЛ и ИБС

Время регистрации ББИМ	1-я группа сравнения (n=11)		2-я группа сравнения (n=21)		Основная группа (n=76)		Критерий альтернативного распределения	Достоверность различий
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%		
Дневное (с 7 ³⁰ до 19 ³⁰)	11	100	15	71,4	25	32,9	$\chi^2_1=15.180$ $\chi^2_2=8.55$	$p_1<0,001$ $p_2<0,01$
Ночное (с 19 ³⁰ до 5 ⁰⁰)	0	0,00	3	14,3	10	13,2	$\chi^2_1=0.598$ $\chi^2_2=0.052$	$p_1>0,05$ $p_2>0,05$
Дневное+ночное	0	0,00	2	9,5	34	44,7	$\chi^2_1=6,308$ $\chi^2_2=7.298$	$p_1<0,01$ $p_2<0,01$
Утреннее (с 5 ⁰⁰ до 7 ³⁰)	0	0,00	1	4,8	7	9,2	$\chi^2_1=0.209$ $\chi^2_2=0.439$	$p_1>0,05$ $p_2>0,05$
Характер изменения сегмента ST в отведении V4 и J								
Косовосходящий подъем	0	0,00	1	4,8	3	3,9	$\chi^2_1=0.046$ $\chi^2_1=0.206$	$p_1>0,05$ $p_2>0,05$
Косонисходящее Снижение	11	100	20	95,2	73	96,1	$\chi^2_1=0.046$ $\chi^2_1=0.206$	$p_1>0,05$ $p_2>0,05$

Примечание: % – отношение к общему числу больных в группе; χ^2_1 , p_1 – значение критерия альтернативного распределения и достоверность различий между 1-й и основной группами; χ^2_2 , p_2 – значение критерия альтернативного распределения и уровень значимости различий между 2-й группой и основной группами.

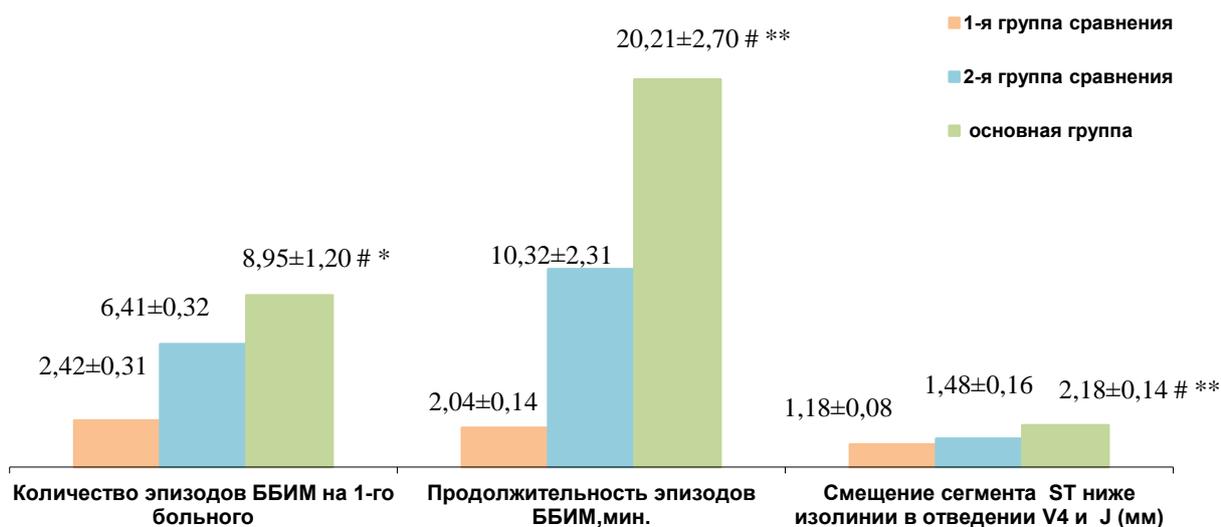


Рис. 11. Характеристика особенностей проявления безболевой ишемии миокарда по данным суточного мониторинга ЭКГ по Холтеру в анализируемых группах больных (# – достоверные различия между 1-й и основной группами ($p<0,001$); * – достоверные различия между 2-й и основной группами (* – $p<0,05$; ** – $p<0,01$)).

Следует отметить, что проведение нагрузочного тестирования на велоэргометре по стандартному протоколу у пациентов с ХОБЛ не выявило физиологических критериев положительной пробы на ИБС (приступ стенокардии и/или снижение систолического артериального давления во время нагрузки). Это позволило расценить эпизоды безболевого ишемии миокарда в данной группе, как проявление гипоксии миокарда левого желудочка, тогда как в основной группе и 2-й группе сравнения данная проба была положительной.

В ходе исследования была также проанализирована частота встречаемости и характер нарушения ритма на фоне эпизодов безболевого ишемии миокарда (табл. 18).

Таблица 18

Частота встречаемости нарушений ритма на фоне эпизодов ББИМ в анализируемых группах по данным суточного мониторинга ЭКГ по Холтеру

Характер Нарушения ритма	1-я группа сравнения (n=11)		2-я группа сравнения (n=21)		Основная группа (n=76)		Критерий альтерна- тивного распреде- ления	Досто- верность различий
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%		
Нечастая наджелудочковая экстрасистолия	6	54,5	11	52,4	12	15,8	$\chi^2_1=6.593$ $\chi^2_2=7.773$	$p_1<0,01$ $p_2<0,01$
Групповая наджелудочковая экстрасистолия	1	1,8	3	14,3	31	40,8	$\chi^2_1=6.401$ $\chi^2_2=3.979$	$p_1<0,01$ $p_2<0,05$
Желудочковая экс- трасистолия 1 класса (до 30 в час)	2	18,8	5	23,8	7	9,2	$\chi^2_1=0.145$ $\chi^2_2=2.026$	$p_1>0,05$ $p_2>0,05$
Желудочковая экс- трасистолия 2 класса (более 30 в час)	0	0,00	2	9,5	26	34,2	$\chi^2_1=3.859$ $\chi^2_2=3.755$	$p_1<0,05$ $p_2<0,05$

Примечание: % – процентное отношение к общему числу больных в группе; χ^2_1 , p_1 – значение критерия альтернативного распределения и уровень значимости различий между основной группой и 1-й группой сравнения; χ^2_2 , p_2 – значение критерия альтернативного распределения и уровень значимости различий между основной группой и 2-й группой сравнения.

Отмечено, что эпизоды безболевого ишемии миокарда в основной группе достоверно чаще, чем в первой и второй группах сравнения, сопровождались жизнеугрожающими нарушениями ритма (групповой

наджелудочковой экстрасистолией и желудочковой экстрасистолией 2 класса), что является прогностически неблагоприятным в плане развития фибрилляции и трепетания предсердий, внезапной сердечной смерти [74].

С целью изучения вклада ХОБЛ, ИБС и определяющих патогенетических факторов, способствующих формированию эпизодов безболевой ишемии миокарда, в группах больных были изучены корреляционные взаимосвязи между длительностью эпизодов безболевой ишемии миокарда и длительностью ХОБЛ, ИБС, анамнезом курения (АК), уровнем pO_2 , коэффициентом атерогенности (КА), правым сердечно-лодыжечно сосудистым индексом жесткости (R-SAVI), $ОФВ_1$ (табл.19). Полученные результаты позволяют сделать вывод о неоднозначности влияния указанных факторов на формирование безболевой ишемии миокарда: при изолированной ХОБЛ такими факторами являлись курение, бронхиальная обструкция, гипоксемия, повышение истинной сосудистой жесткости; при изолированной ИБС – курение, нарушение липидного обмена, повышение истинной сосудистой жесткости, гипоксемия.

Таблица 19

Связь длительности безболевой ишемии миокарда с длительностью ХОБЛ, ИБС и факторами риска безболевой ишемии

Параметр	1-я группа сравнения (n=11)	2-я группа Сравнения (n=21)	Основная группа (n=76)
	длительность ББИМ (мин.)	длительность ББИМ (мин.)	длительность ББИМ (мин.)
Длительность ХОБЛ (лет)	$r=0,22^\circ$	-	$r=0,23^\circ$
Длительность ИБС (лет)	-	$r=0,21^\circ$	$r=0,21^\circ$
АК (пачки/лет)	$r =0,55^{**}$	$r=0,53^*$	$r=0,58^{**}$
pO_2 мм рт.ст	$r =-0,41^{**}$	$r =-0,30^\circ$	$r =-0,64 \#$
КА	$r =0,26^\circ$	$r=0,52^{**}$	$r=0,65\#$
R-SAVI	$r=0,31^*$	$r=0,54^{**}$	$r =0,69 \#$
$ОФВ_1$ (%)	$r =-0,33^*$	$r=-0,25^\circ$	$r =-0,47^*$

Примечание: символами обозначена достоверность коэффициента корреляции: * – $p<0,05$; ** – $p<0,05$; # – $p<0,001$; ° – $p>0,05$.

При совместном течении ХОБЛ и ИБС происходило усиление отрицательного влияния данных факторов на сердце, о чем свидетель-

ствовали более тесные взаимосвязи между длительностью эпизодов безболевого ишемии миокарда и всеми вышеуказанными факторами. Итогом этого явилась более выраженная дисфункция миокарда левого желудочка при коморбидном течении ХОБЛ и ИБС, что характеризовалось увеличением частоты встречаемости нарушений сердечного ритма, безболевого ишемии миокарда, ее продолжительности и выраженности.

Абсолютный риск развития безболевого ишемии миокарда при микст-патологии равнялся 0,559 против 0,350 при изолированной ХОБЛ и 0,345 при изолированной ИБС. При этом относительный риск развития ББИМ в основной группе был достоверно выше, чем в первой группе сравнения в 6,6 раза ($\chi^2=19.59$; $p=0,00001$) и второй группе сравнения в 4,22 раза ($\chi^2=6.45$; $p=0,01$).

Таким образом, сама коморбидная патология (ассоциация ХОБЛ с ИБС) является существенным фактором, повышающим риск формирования безболевого ишемии миокарда.

С целью выяснения частоты развития и характера острых сердечно-сосудистых событий (прогрессирующая стенокардия, инфаркт миокарда, прогностически значимые нарушения ритма), нами была проанализирована частота обращаемости больных с ранее выявленными эпизодами безболевого ишемии миокарда по данным суточного мониторинга ЭКГ по Холтеру за экстренной медицинской помощью и госпитализации в лечебные учреждения в течение 12-месячного наблюдения (табл. 20). Важно отметить, что в основной группе общее количество больных, которым потребовалась экстренная медицинская помощь было больше на 55,4% чем в 1-й группе ($p<0,01$) и на 31,2% больше чем во 2-й ($p<0,05$) группах сравнения. При этом, относительный шанс развития острых сердечно-сосудистых событий у пациентов с эпизодами безболевого ишемии миокарда при коморбидном течении ХОБЛ и ИБС был достоверно больше на 96,3% ($p=0,00001$) чем при изолированной ХОБЛ и на 76,8% больше, чем при изолированной ИБС ($p=0,001$).

Абсолютный риск развития острых сердечно-сосудистых событий у пациентов с эпизодами безболевого ишемии миокарда в первой группе сравнения равнялся 0,018; во второй группе сравнения – 0,35; в основной группе – 0,55. Относительный риск развития острых сердечно-

сосудистых событий в основной группе был достоверно больше чем в первой (в 5,1 раза; $\chi^2=27.70$; $p=0,00001$) и второй (в 3,3 раза; $\chi^2=10.37$; $p=0,001$) группах сравнения.

Таблица 20

Частота развития и характер острых сердечно-сосудистых событий у больных с эпизодами ББИМ в анализируемых группах в течение 12-ти месячного наблюдения

Характер острых сердечно-сосудистых событий	1-я группа сравнения (n=11)		2-я группа сравнения (n=21)		Основная группа (n=76)		Критерий альтернативного распределения	Достоверность различий
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%		
Прогрессирующая стенокардия	0	0,00	2	9,5	26	34,2	$\chi^2_1=4.128$ $\chi^2_2=4.140$	$p_1<0,05$ $p_2<0,05$
Инфаркт миокарда	0	0,00	0	0,00	2	2,6	$\chi^2_1=0.283$ $\chi^2_2=0.014$	$p_1>0,05$ $p_2>0,05$
Желудочковые экстрасистолии 2-3 класса	0	0,00	3	14,3	4	5,3	$\chi^2_1=0.000$ $\chi^2_2=0.880$	$p_1>0,05$ $p_2>0,05$
Пароксизмальная фибрилляция предсердий	1	9,1	1	4,8	12	15,8	$\chi^2_1=0.017$ $\chi^2_2=0.905$	$p_1>0,05$ $p_2>0,05$
Пароксизмальная тахикардия	0	0,00	1	4,8	5	6,6	$\chi^2_1=0.000$ $\chi^2_2=0.042$	$p_1>0,05$ $p_2>0,05$
Всего больных	1	9,1	7	33,3	49	64,5	$\chi^2_1=9.899$ $\chi^2_2=5.325$	$p_1<0,01$ $p_2<0,05$

Примечание: % – процентное отношение к общему числу больных в группе; χ^2_1, p_1 – значение критерия альтернативного распределения и уровень значимости различий между основной группой и 1-й группой сравнения; χ^2_2, p_2 – значение критерия альтернативного распределения и уровень значимости различий между основной группой и 2-й группой сравнения.

Таким образом, высокая ассоциация безболевого ишемии миокарда с развитием острых сердечно-сосудистых событий при ХОБЛ сочетанной с ИБС (в 64,5%) в течение ближайших 12 месяцев диктует необходимость активного выявления безболевого ишемии миокарда и своевременной адекватной ее коррекции с учетом патогенетических механизмов ее формирования.

СОСТОЯНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ, СОЧЕТАННОЙ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Совместное течение хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца подчиняется закону взаимного отягощения. Такому течению сочетанной патологии способствуют определенные патогенетические факторы, одним из которых является развитие иммунодефицитного состояния, важную роль в формировании которого играют нарушения специфического и неспецифического иммунитета [121, 241].

Большое значение в возникновении и прогрессировании хронической обструктивной болезни легких, ишемии сердца и в повреждении сосудистой стенки при атеросклерозе, согласно современным представлениям, придается также нарушению баланса регуляторных и провоспалительных цитокинов, обеспечивающих межклеточную кооперацию [156, 162, 438]. Однако эти исследования преимущественно касаются изолированного течения хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца, в то время как при сочетанной патологии они носят фрагментарный характер и не позволяют представить системное представление о характере иммунных нарушений и их связи с клиническими проявлениями.

Изучение особенностей функционирования системы иммунитета и значимости иммунных нарушений в формировании и прогрессировании сочетанного течения хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца, наряду с традиционным определением показателей клеточного, гуморального, фагоцитарного звеньев иммунитета, включало определение взаимодействия лимфоцитов с гранулоцитами по оригинально разработанной методике, что расширило представление о функциональном состоянии клеточного звена иммунитета.

4.1. Клеточное звено иммунитета при совместном течении ХОБЛ и ИБС

С целью изучения состояния клеточного звена иммунитета при коморбидной ХОБЛ и ИБС изучали содержание лимфоцитов и их субпопуляции (CD3+, CD4+, CD8+, CD25+, CD95+, CD16+, CD72+) в сыворотке крови, а также иммунорегуляторный индекс (ИРИ) – соотношение CD4+/CD8+. Результаты сопоставлялись с данными групп сравнения и здоровыми лицами.

Установлено, что в наблюдаемых группах больных, по отношению к здоровым лицам, изменения клеточного иммунитета, в целом, были однонаправленные и сопровождались угнетением хелперно-индукторного звена иммунитета, снижением доиммунной резистентности, повышением проапоптической активности, более выраженным в основной группе. Об этом свидетельствовало снижение относительного (%) и абсолютного содержания ($10^9/\text{л}$) лимфоцитов с фенотипом CD3+, CD4+, CD16+ и повышение CD95+ лимфоцитов (табл. 21). Наряду с этим были установлены и некоторые различия. Обращало на себя внимание то, что только в основной группе, отмечалось умеренное достоверное снижение относительного и абсолютного содержания CD8+ лимфоцитов ($p < 0,05$), обладающих важной регуляторной функцией (цитотоксической и супрессорной) в иммунном ответе, что свидетельствовало об активации аутоиммунных механизмов при сочетанной патологии.

В основной группе дисбаланс регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов с фенотипом CD4+ и CD8+ приводил к более существенной инверсии иммунорегуляторного индекса, в отличие от первой и второй групп сравнения. Были также установлены неравномерные различия между здоровыми лицами и группами больных в содержании активированных клеток, экспрессирующих маркер ранней и поздней активации Т-звена (CD25+ лимфоцитов), которые, по мнению ряда авторов, сдерживают аутоиммунную агрессию [271, 354]. Так, в основной группе относительное содержание CD25+ лимфоцитов было ниже в 1,5 раза ($p < 0,001$), в группах больных с изолированным течением ХОБЛ и ишемической болезни сердца отмечалась лишь тенденция к его снижению

($p > 0,05$). В отличие от групп сравнения, в основной группе, по отношению к здоровым лицам, отмечалось достоверное повышение относительного и абсолютного количества лимфоцитов с фенотипом CD72+. При этом, такое повышение не сопровождалось увеличением продукции интерлейкина-4, что указывало на угнетение функциональной активности В-клеток.

Таблица 21

Результаты сравнения некоторых показателей клеточного иммунитета у больных ХОБЛ сочетанной с ИБС и с изолированным течением ХОБЛ и ИБС ($M \pm m$)

Показатели	Здоровые лица (n=20)	1-я группа сравнения (n=56)	2-я группа сравнения (n=30)	Основная группа (n=136)	P ₁	P ₂
Лимфоциты,	28,5±1,63	23,5±1,16*	27,5±1,25	22,5±1,42**	>0,05	<0,05
CD3+, (%)	55,44±1,86	44,8±2,26**	49,44±1,1*	38,32±1,31***	<0,05	<0,001
CD3+, (10 ⁹ /л)	2,18±0,54	0,98±0,09*	1,42±0,17	0,79±0,01*** p<0,001	<0,05	<0,001
CD4+, (%)	40,4±1,28	28,6±1,4**	35,2±1,32*	23,4±1,5***	<0,05	<0,001
CD4+, 10 ⁹ /л	1,15±0,05	0,86±0,06*	0,92±0,04	0,68±0,07**	<0,05	<0,01
CD8+, (%)	18,86±1,16	18,34±1,24	17,98±1,10	15,4±0,45*	<0,05	<0,05
CD8+, (10 ⁹ /л)	0,60±0,05	0,62±0,06	0,58±0,04	0,48±0,03*	<0,05	<0,05
ИРИ (CD4+/C8+)	2,1±0,08	1,77±0,09*	1,96±0,10	1,51±0,08***	<0,05	<0,01
CD16+, (%)	10,14±0,88	7,54±0,32*	9,34±0,56	6,14±0,24***	<0,05	<0,001
CD16+, (10 ⁹ /л)	0,34±0,04	0,24±0,03*	0,30±0,04	0,18±0,02***	<0,05	<0,01
CD25+, (%)	5,4±0,35	4,68±0,24	4,98±0,36	3,54±0,29***	<0,01	<0,01
CD95+, (%)	18,9±1,48	28,71±1,22**	20,50±1,14	38,53±1,52***	<0,01	<0,001
CD95+, (10 ⁹ /л)	0,32±0,02	0,42±0,03**	0,37±0,04	0,51±0,03***	<0,05	<0,001
CD72+ (%)	12,5±0,92	8,97±0,43**	10,2±0,82	14,82±0,35*	<0,001	<0,001
CD72+, (10 ⁹ /л)	0,16±0,02	0,11±0,02*	0,15±0,01	0,22±0,02*	<0,01	<0,01

Примечание: * – достоверные различия между здоровыми лицами и 1-й, 2-й группами сравнения и основной группой (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$); p₁ – уровень значимости различий между показателями основной группы и 1-й группы сравнения; p₂ – уровень значимости различий между показателями основной группы и 2-й группы сравнения.

Между группами больных были выявлены следующие различия (табл. 21, рис.12). В основной группе, по отношению к группе больных с изолированным течением хронической обструктивной болезни легких, были достоверно ниже относительное и абсолютное содержание лимфоцитов с фенотипом CD3+ (соответственно: $p < 0,05$ и $p < 0,05$), CD4+ (соответственно: $p < 0,05$ и $p < 0,05$), CD8+ (соответственно: $p < 0,05$ и $p < 0,05$) и относительное содержание CD25+ ($p < 0,01$) и CD16+ лимфоцитов ($p < 0,05$), отмечалось значительное повышение относительного и абсолютного содержания лимфоцитов с фенотипом CD95+ (соответственно: $p < 0,01$ и $p < 0,05$) и CD72+ (соответственно: $p < 0,001$ и $p < 0,01$). По отношению группе больных с изолированным течением ИБС различия были более существенные.

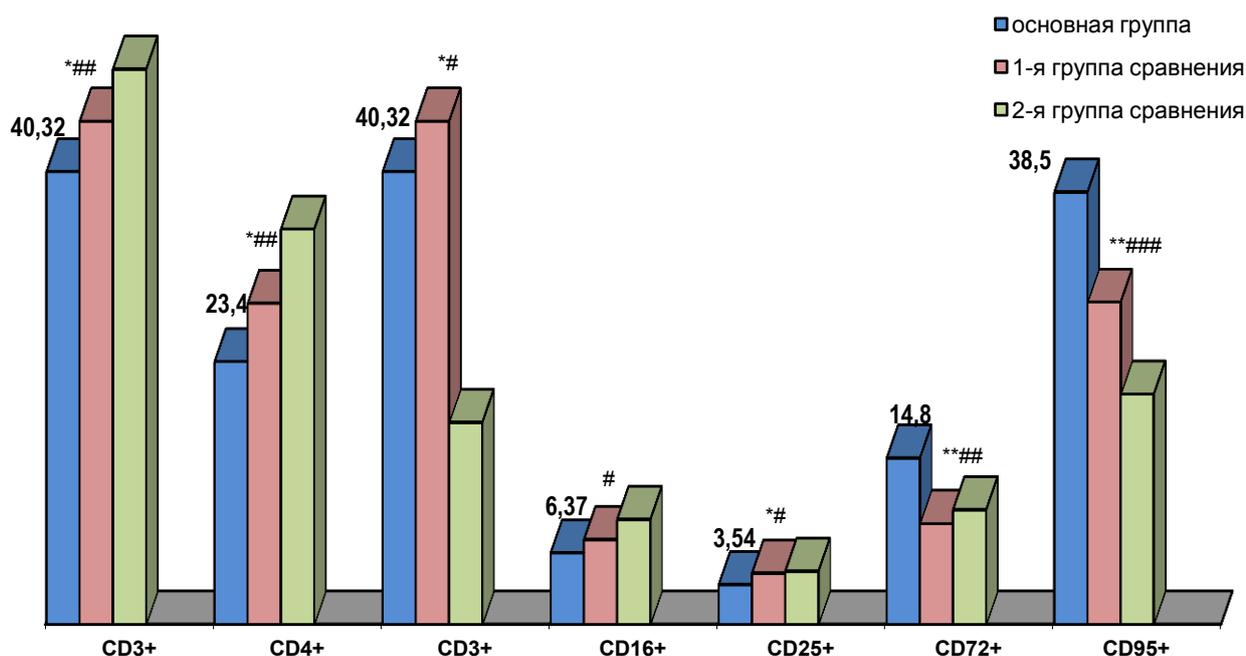


Рис. 12. Показатели клеточного иммунитета в сыворотке крови в группах больных, % (* – достоверные различия между показателями основной группы и 1-й группы сравнения (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$); #- – достоверные различия показателями основной группы и 2-й группы (# – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; #### – $p < 0,001$)).

Значение иммунорегуляторного индекса в основной группе оказалось достоверно ниже, чем в первой (в 1,2 раза; $p < 0,05$) и второй (в 1,3 раза; $p < 0,01$) группах сравнения, что указывало на более выраженный дисбаланс клеточного звена иммунитета при сочетанной патологии.

Таким образом, по данным нашего исследования, при коморбидном течении ХОБЛ и ИБС, в отличие от изолировано протекающих ХОБЛ и ИБС, формируется более выраженное и разнонаправленное нарушение клеточного иммунитета за счет снижения в крови важнейшего пула циркулирующих лимфоцитов – зрелых Т-клеток (несущих на своей поверхности маркеры ранней и поздней активации), более слабого Т-клеточного пролиферативного ответа на бактериальные антигены, активации проапоптотической активности и аутоиммунных механизмов. И это необходимо учитывать при лечении данной категории больных.

Нами проанализирована взаимосвязь показателей клеточного звена иммунитета с некоторыми показателями атерогенеза и воспаления у больных с коморбидным течением ХОБЛ и ишемической болезни сердца (табл. 22).

Таблица 22

Сравнение некоторых показателей клеточного иммунитета, воспаления и атерогенеза при ХОБЛ в сочетании с ИБС

Связи показателей	Основная группа (n=136)	
	Коэффициент корреляции (r)	p
CD3+ (%) с КА	-0,48	<0,05
CD3+ (%) с фибриногеном (г/л)	-0,54	<0,01
CD3+ (%) с активированным частичным тромбопластиновым временем (с)	0,52	<0,05
CD3+ (%) с длительностью безболевого ишемии миокарда (мин)	-0,53	<0,01
CD4+ (%) с КА	-0,72	<0,001
CD4+ (%) с фибриногеном (г/л)	-0,64	<0,01
CD4+ (%) с активированным частичным тромбопластиновым временем (с)	0,65	<0,01
CD4+ (%) с длительностью безболевого ишемии миокарда (мин)	-0,58	<0,01
CD8+ (%) с КА	0,32	<0,05
CD8+ (%) с фибриногеном (г/л)	-0,41	<0,05
CD8+ (%) с активированным частичным тромбопластиновым временем (с)	0,57	<0,01
CD8+ (%) с длительностью безболевого ишемии миокарда (мин)	-0,30	<0,05

Согласно полученным данным, наиболее тесные отрицательные взаимосвязи были получены между относительным уровнем лимфоцитов с фенотипом CD4⁺ и коэффициентом атерогенности ($r=-0,72$; $p<0,001$) и уровнем фибриногена ($r=-0,64$; $p<0,01$). Положительная взаимосвязь одинаковой интенсивности получена между активированным частичным тромбопластиновым временем и относительным уровнем лимфоцитов с фенотипами CD4⁺ ($r=0,65$; $p<0,01$) и CD8⁺ ($r=0,57$; $p<0,01$) и отрицательная взаимосвязь одинаковой интенсивности между относительным уровнем CD3⁺ лимфоцитов и фибриногеном ($r=-0,54$; $p<0,01$). Длительность безболевого ишемии миокарда наиболее тесно отрицательно коррелировала с относительным уровнем CD4⁺ лимфоцитов и менее тесно с относительным уровнем лимфоцитов с фенотипами CD3⁺ и CD8⁺.

Полученные данные позволяют рассматривать угнетение клеточного звена иммунитета при сочетанном течении ХОБЛ и ИБС в качестве патогенетического механизма, способствующего развитию атеросклероза, гиперкоагуляции и безболевого ишемии миокарда. Это подчеркивает важность своевременной диагностики иммунных нарушений и их адекватной коррекции с целью профилактики сердечно-сосудистых осложнений у данной категории больных.

4.2. Антигеннезависимое аутологичное взаимодействие лимфоцитов и гранулоцитов *in vitro* при коморбидном течении ХОБЛ и ИБС

Контактное взаимодействие иммунокомпетентных клеток (ИКК) между собой и с другими клетками организма и компонентами экстраклеточного матрикса является важнейшим этапом при их дифференцировке и осуществления практически всех функций иммунной системы. Экспрессия на иммунокомпетентные клетки широкого спектра рецепторов адгезии и большое разнообразие механизмов их регуляции создают условия для высокой специфичности межклеточного взаимодействия. В литературе широко освещена реакция E-розеткообразования лимфоцитов периферической крови человека, которая широко применяется как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях. Однако, диа-

гностическое и прогностическое значение антигеннезависимого взаимодействия лимфоцитов с гранулоцитами при сочетанном течении ХОБЛ и ИБС не известно, что обусловило актуальность проведенного исследования.

Антигеннезависимое аутологичное взаимодействие гранулоцито-связывающих лимфоцитов (ЛСГ) *in vitro* изучено у 136 пациентов основной группы, 36 больных ХОБЛ изолированного течения, 30 пациентов с ИБС и 20 здоровых лиц. Анализировали процентное содержание розеток, состоящих из 1 лимфоцита и 1 гранулоцита (ЛСГ-1), 1 лимфоцита и 2 гранулоцитов (ЛСГ-2), 1 лимфоцита и 3 гранулоцитов (ЛСГ-3) и свободнолежащие лимфоциты (СВЛ).

Согласно полученным данным, в группах больных, по отношению к здоровым лицам, самый высокий уровень взаимодействия составляли розетки ЛСГ-1, самый низкий ЛСГ-3, а розетки ЛСГ-2 занимали промежуточное положение (табл. 23). Скорее всего, такое распределение взаимодействия клеток связано с плотностью распределения рецепторов в мембране лимфоцитов и характеризует их функциональную активность.

Таблица 23

Сравнение показателей цитолейкограммы гранулоцитосвязывающих лимфоцитов у больных с сочетанием ХОБЛ и ИБС и с изолированными ХОБЛ и ИБС ($M \pm m$)

Показатели (%)	Здоровые лица (n=20)	1-я группа сравнения (n=36)	2-я группа сравнения (n=30)	Основная группа (n=136)	p ₁	p ₂
СВЛ	60,96±0,57	53,51±0,55**	61,99±0,34	53,48±0,35 **	>0,05	<0,001
ЛСГ-1	23,94±0,42	36,26±0,66**	25,27±0,56	38,52±0,41**	<0,01	<0,001
ЛСГ-2	14,25±0,30	9,47±0,40**	11,70±0,78*	6,34±0,48 **	<0,001	<0,001
ЛСГ-3	0,85±0,09	0,76±0,05	1,04±0,03	1,66±0,04 **	<0,001	<0,001

Примечание: * – достоверные различия между 1-й, 2-й группой сравнения, основной группой и здоровыми лицами (* – $p < 0,01$; ** – $p < 0,001$); p₁ – уровень значимости различий между показателями основной группы и 1-й группы; p₂ – уровень значимости различий между показателями основной группы и 2-й группы.

В цитолейкограмме гранулоцито-связывающих лимфоцитов у больных основной группы и первой группы сравнения, по отношению к здоровым лицам, было схожим увеличение количества розеток ЛСГ-1 и уменьшение количества розеток ЛСГ-2. При этом значение ЛСГ-1 в

основной группе было достоверно выше, чем в первой группе сравнения ($p < 0,01$), а содержание ЛСГ-2 достоверно ниже ($p < 0,001$). В цитолейкограмме гранулоцито-связывающих лимфоцитов в основной группе и второй группе сравнения, по отношению к здоровым лицам, было схожим снижение количества розеток ЛСГ-2, при этом содержание ЛСГ-2 в основной группе оказалось достоверно ниже в 1,8 раза, чем у больных с изолированной ИБС ($p < 0,001$). Во второй группе сравнения количество розеток ЛСГ-1 от здоровых лиц существенно не отличалось.

Наряду с этим было выявлено и различие. Только в основной группе, в отличие от двух групп сравнения, количество розеток ЛСГ-3 было достоверно больше чем у здоровых лиц ($p < 0,001$).

Путем корреляционного анализа мы попытались объяснить клиническое значение реакции розеткообразования лимфоцитов с гранулоцитами. С этой целью у больных основной группы была проанализирована взаимосвязь количества ЛСГ-1, ЛСГ-2, ЛСГ-3 с некоторыми показателями воспалительного процесса (лейкоциты, фибриноген, ФНО- α) и основными показателями клеточного иммунитета (CD3+, CD4+, CD8+ лимфоцитами).

Установлено, что показатель ЛСГ-1 находился в достоверной прямой зависимости от уровня лейкоцитов ($r = 0,85$; $p < 0,001$), фибриногена ($r = 0,47$; $p < 0,05$) и ФНО- α ($r = 0,72$; $p < 0,001$); показатель ЛСГ-2 был в достоверной прямой зависимости от относительного уровня CD3+ лимфоцитов ($r = 0,58$; $p < 0,01$) и CD4+ лимфоцитов ($r = 0,68$; $p < 0,001$) и в обратной зависимости от уровня ФНО- α ($r = 0,46$; $p < 0,01$). Показатель ЛСГ-3 оказался достоверно обратно связан с относительным уровнем CD8+ лимфоцитов ($r = -0,63$; $p < 0,01$) и прямо с ФНО- α ($r = 0,54$; $p < 0,01$).

Принимая во внимание данные корреляционного анализа, мы предполагаем, что лимфоциты, образующие розетки с гранулоцитами относятся к зрелым лимфоцитам, а показатели ЛСГ-1 косвенно отражают активность воспаления, ЛСГ-2 – иммунодефицит, ЛСГ-3 – аутоиммунные нарушения.

Следовательно, по данным цитолейкограммы гранулоцито-связывающих лимфоцитов при сочетанном течении ХОБЛ и ИБС, в отличие от изолировано протекающих ХОБЛ и ИБС, выраженность вос-

палительной реакции была выше. На это указывало более высокое содержание розеток ЛСГ-1. В большей степени был выражен и иммунодефицит (по данным содержания розеток ЛСГ-2). Наряду с этим происходила активация аутоиммунных процессов, в пользу которых свидетельствовало более высокое содержание розеток ЛСГ-3 на фоне снижения лимфоцитов с фенотипом CD8+ и повышения лимфоцитов с фенотипами CD25+, CD72+.

Увеличение розеток ЛСГ-3 можно объяснить тем, что при снижении CD8+лимфоцитов страдает супрессорная функция и, очевидно, не тормозится появление рецепторов на эффекторных клетках. Скорее всего, это связано с увеличением синтеза цитокинов, способствующих формированию иммунного ответа против собственных антигенов, о чем косвенно свидетельствовала полученная взаимосвязь в основной группе между интерлейкином-8 и ЛСГ-3 ($r=0,44$; $p<0,05$) и между фактором некроза опухоли- α и ЛСГ-3 ($r=0,52$; $p<0,01$). Уменьшение розеток ЛСГ-2 можно объяснить тем, что вследствие интернализации или слущивания рецепторов снижается активность и способность лимфоцитов к розеткообразованию, вследствие чего увеличивается количество розеток, состоящих из 1 лимфоцита и 1 гранулоцита. Безусловно, в таком взаимодействии лимфоцитов с гранулоцитами остается много неясного, и изучение химической связи между данными клетками позволило бы расширить представление о механизме розеткообразования.

В ходе исследования было установлено, что купирование обострения ХОБЛ сопровождалось достоверным снижением показателя ЛСГ-1 на 25,4% ($p<0,001$), что позволяет рекомендовать исследование цитограммы гранулоцито-связывающих лимфоцитов в качестве дополнительного теста диагностики обострения хронической обструктивной болезни легких при ее сочетании с ИБС [179].

С целью изучения информативности цитолейкограммы гранулоцито-связывающих лимфоцитов в диагностике атипичного течения стенокардии нами был проведен сравнительный анализ показателей ЛСГ у 60 больных ХОБЛ, отягощенной ишемической болезнью сердца с типичным вариантом стенокардии и у 83 пациентов с атипичной стенокардией. Как видно из представленных данных, показатели цитолейко-

граммы гранулоцито-связывающих лимфоцитов у больных ХОБЛ с типичным и атипичным вариантом течения стенокардии были сопоставимы (табл. 24).

Таблица 24

Показатели цитолейкограммы розеткообразующих лимфоцитов при различных вариантах течения стенокардии у больных ХОБЛ с ИБС ($M \pm m$)

Показатели (%)	Основная группа (n=136)	
	Больные с типичным вариантом стенокардии (n=60)	Больные с атипичным вариантом стенокардии (n=83)
СВЛ	53,48±0,65	52,75±1,35
ЛСГ-1	38,52±0,4	38,84±0,3
ЛСГ-2	6,34±0,48	6,85±0,26
ЛСГ-3	1,66±0,04	1,56±0,02

Примечание: все различия недостоверны.

Следовательно, определение антигеннезависимого аутологичного взаимодействия лимфоцитов и гранулоцитов целесообразно включать в программу комплексного обследования больных ХОБЛ в качестве дополнительного теста ранней диагностики атипичного течения ИБС с дальнейшей целенаправленной верификацией диагноза [184].

4.3. Состояние фагоцитарной системы при коморбидном течении ХОБЛ и ИБС

Исследование показателей фагоцитарной системы было проведено у 45 больных хронической обструктивной болезнью легких сочетанной с ишемической болезнью сердца (основная группа), 25 пациентов ХОБЛ (первая группа сравнения), 20 больных ИБС (вторая группа сравнения). При изучении фагоцитарной активности нейтрофилов большое значение придавалось определению интенсивности кислородзависимого метаболизма нейтрофилов в спонтанном и стимулированном тесте восстановления нитросинего тетразолия (НСТ) и показателя фагоцитарного резерва, которые характеризуют эффективность системы НАДФ·Н оксидазы, отвечающей за выработку биоокислителей с антимикробным действием.

Следует отметить, что в отличие от клеточного звена иммунитета, для которого характерно угнетение большинства показателей, фагоцитоз, являясь более древней эволюционно и, соответственно, менее чувствительной системой защиты, сохраняет активность, что собственно не всегда является благоприятным фактором.

Проведенное исследование показало, что изменения в фагоцитарной системе в основной группе, первой и второй группах сравнения, по отношению к здоровым лицам, характеризовались однонаправленностью, а именно угнетением макрофагально-моноцитарной фагоцитарной активности, о чем свидетельствовало снижение показателей фагоцитарной активности нейтрофилов (ФАН), фагоцитарного числа (ФЧ) и фагоцитарного резерва (ФР), сочетающееся с повышением показателя восстановления нитросинего тетразолия спонтанного и практически не отличающимся от нормы НСТ стимулированного (табл. 25).

Таблица 25

Показатели фагоцитарного звена иммунитета у больных ХОБЛ с ИБС и с изолированными ХОБЛ и ИБС ($M \pm m$)

Показатели	Здоровые лица (n=20)	1-я группа сравнения (n=25)	2-я группа сравнения (n=20)	Основная группа (n=45)	P ₁	P ₂
ФАН (%)	72,2±2,82	44,9±3,67**	67,4±1,55	41,4±3,18**	>0,05	<0,001
ФЧ _{30мин.} (%)	7,28±0,66	4,67±0,42*	6,48±0,56	3,78±0,22**	<0,05	<0,001
НСТ спонт. (%)	9,42±0,66	26,2±0,28**	12,2± 0,18	24,2±0,68**	>0,05	<0,001
НСТ стим. (%)	26,8±0,84	30,8±0,98	31,2± 1,28*	27,5±0,68	>0,05	<0,05
ФР, ед.	2,8±0,35	1,52±0,12*	2,4±0,08	1,22±0,04**	<0,05	<0,001

Примечание: * – достоверные различия между 1-й, 2-й группой сравнения, основной группой и здоровыми лицами (* – p<0,01; ** – p<0,001); p₁ – уровень значимости различий между показателями основной группы и 1-й группы; p₂ – уровень значимости различий между показателями основной группы и 2-й группы.

При этом в первой группе сравнения и основной группе отмечалось резкое повышение НСТ спонтанного теста, хотя интенсификация респираторного взрыва в клетках не сопровождалась активацией их резервных возможностей. Об этом свидетельствовало недостоверное по-

вышение, по сравнению со здоровыми лицами, показателя восстановления нитросинего тетразолия стим.% как в основной группе, так и в первой группе сравнения и достоверно низкие показатели фагоцитарного резерва.

Установлено, что в основной группе были достоверно ниже, чем в 1-й группе сравнения, показатели фагоцитарного числа в 1,3 раза ($p < 0,05$) и фагоцитарного резерва – в 1,2 раза ($p < 0,05$). Между основной группой и второй группой сравнения различия были более существенными.

Следовательно, угнетение фагоцитарно-моноцитарного звена иммунитета при совместном течении ХОБЛ и ИБС, в отличие от изолировано протекающих ХОБЛ и ИБС, было выражено в большей степени. Это, безусловно, способствует персистенции инфекционного агента, вторичному угнетению фагоцитоза, дисбалансу в кислородзависимой антиинфекционной системе фагоцитов, развитию «порочного» круга хронизации воспаления, что затрудняет формирование системного иммунитета и усугубляет иммунодефицит.

4.4. Состояние цитокиновой системы при коморбидном течении ХОБЛ и ИБС

В настоящее время в качестве неотъемлемой части патогенеза и ХОБЛ, и ИБС рассматривается системная воспалительная активность, проявляющаяся дисбалансом про- и противовоспалительных цитокинов [196, 224]. Согласно современным представлениям, иммуновоспалительная активация является не только маркером дестабилизации течения атеросклеротического процесса, но и независимым фактором высокого сердечно-сосудистого риска [255, 500]. Однако если роль цитокиновой регуляции при ишемической болезни сердца и ХОБЛ убедительно продемонстрирована, то актуальным остается вопрос об особенностях цитокиновой продукции при сочетанной патологии в зависимости от фенотипа хронической обструктивной болезни легких и варианта ишемии миокарда левого желудочка, изучение которого расширяет представление о патогенетических механизмах взаимоотношения данной микст-патологии и тактике ведения этих больных.

С целью изучения состояния цитокиновой системы проанализированы уровни цитокинов в плазме крови у 136 пациентов, страдающих ХОБЛ в сочетании с ИБС (основная группа), 36 больных ХОБЛ (1-я группа сравнения), 30 пациентов с ИБС (2-я группа сравнения) и у 20 здоровых лиц. Анализировали содержание провоспалительных цитокинов (ИЛ-6,8, ФНО- α) и противовоспалительного цитокина – ИЛ-4. Дополнительно рассчитывали цитокиновый индекс по формуле: $ЦИ=(ФНО-\alpha+ИЛ-6+ИЛ-8)/ИЛ-4$, который позволил оценить равновесие между синтезом про- и противовоспалительных цитокинов.

Полученные результаты показали, что изменение показателей цитокиновой системы в во всех группах больных, по сравнению со здоровыми лицами, были однонаправлены и характеризовались увеличением продукции как провоспалительных цитокинов (ИЛ-6,8, ФНО- α), так и противовоспалительного цитокина – ИЛ-4 (табл. 26).

Таблица 26

Показатели цитокинового статуса и цитокинового индекса у больных ХОБЛ, сочетающейся с ИБС, и с изолированным течением ХОБЛ и ИБС ($M \pm m$)

Показатели	Здоровые лица (n=20)	1-я группа Сравнения (n=36)	2-я группа сравнения (n=30)	Основная группа (n=136)	P ₁	P ₂
ФНО- α , пг/л	1,3 \pm 0,06	11,72 \pm 1,49#	4,24 \pm 1,22*	18,70 \pm 2,41#	<0,01	<0,001
ИЛ-6, пг/л	3,65 \pm 0,56	20,74 \pm 2, 12#	10,93 \pm 2,14**	27,40 \pm 2,42#	<0,05	<0,001
ИЛ-8, пг/л	12,6 \pm 1,14	33,25 \pm 1,83#	19,60 \pm 2,08*	41,20 \pm 2,64#	<0,05	<0,001
ИЛ-4, пг/л	5,76 \pm 0,45	10,38 \pm 1,02**	18,22 \pm 2,74#	7,20 \pm 1,04	<0,05	<0,001
ЦИ, у.е.	3,04 \pm 0,02	6,35 \pm 0,20#	1,91 \pm 0,06#	12,12 \pm 1,98#	<0,01	<0,001

Примечание: *# – достоверные различия между 1-й, 2-й группой сравнения, основной группой и здоровыми лицами (* – p<0,05; ** – p<0,01; # – p<0,001); p₁ – уровень значимости различий между показателями основной группы и 1-й группы; p₂ – уровень значимости различий между показателями основной и 2-й группы.

При этом в основной группе продукция ИЛ-6,8, ФНО- α была выраженной, а ИЛ-4 – несущественной. В итоге цитокиновый индекс у больных ХОБЛ и больных ХОБЛ на фоне ИБС оказался достоверно выше, чем у здоровых лиц, в то время как у пациентов с ИБС происходило достоверное снижение этого индекса до 1,91 \pm 0,08 (p<0,001), обусловленное увеличением продукции противовоспалительного цитокина

ИЛ-4 на фоне умеренного увеличения концентрации провоспалительных цитокинов. Отмечено, что в основной группе, по отношению к первой группе сравнения, исходная концентрация ФНО- α была выше в 1,6 раза ($p < 0,01$), ИЛ-6 – в 1,3 раза ($p < 0,05$), ИЛ-8 – в 1,2 раза ($p < 0,05$). По отношению ко второй группе сравнения различия были более существенные.

С учетом имеющихся сведений о биологической роли фактора некроза опухоли-альфа, интерлейкинов-6,8, играющих роль в инициации воспалительного ответа [240, 500], их существенное повышение у пациентов основной группы свидетельствовало о более активном системном воспалении при ХОБЛ сочетанной с ИБС. Наряду с этим продукция ИЛ-4 в этой группе была достоверно ниже, чем в 1-й (в 1,4 раза; $p < 0,05$) и 2-й (в 2,5 раза; $p < 0,001$) группах сравнения.

Существует мнение, что повышение концентрации ИЛ-4 носит компенсаторный, контррегуляторный характер по отношению к провоспалительным цитокинам и выступает в качестве фактора, стабилизирующего течение заболевания [185]. Значение цитокинового индекса в основной группе было достоверно выше, чем в первой ($p < 0,01$) и второй ($p < 0,001$) группах сравнения, что свидетельствовало о более выраженном цитокиновом дисбалансе при сочетанной патологии.

Таким образом, в отличие от изолировано протекающих ХОБЛ и ИБС, при сочетанной патологии формируется более выраженный дисбаланс активности регуляторных иммунопептидов. Известно, что цитокиновый дисбаланс поддерживает хроническое воспаление, а также связанный с ним процесс апоптоза, что способствует формированию вторичного интерлейкин-зависимого иммунодефицита, атеросклероза и сердечно-сосудистых осложнений [185, 500]. При этом, по мнению некоторых авторов, базисная терапия не приводит к нормализации баланса цитокинов и свидетельствуют о продолжающемся персистирующем воспалении, а цитокинемия обратно коррелирует со степенью вентиляционных расстройств [152].

С целью изучения особенностей состояния цитокиновой системы в зависимости от фенотипа ХОБЛ (бронхитического, эмфизематозного) и наличия или отсутствия эпизодов безболезненной ишемии миокарда

левого желудочка были проанализированы уровни провоспалительных цитокинов и ИЛ-4, а также их баланс у 73 больных ХОБЛ, сочетанной с ишемической болезнью сердца (основная группа).

Больные, отобранные по критериям включения-исключения, были разделены на 4 подгруппы: 1-подгруппа – 18 больных с эмфизематозным фенотипом ХОБЛ, 2-я подгруппа – 27 больных с бронхитическим фенотипом, 3-я подгруппа – 22 больных без эпизодов безболевого ишемии миокарда, 4-я подгруппа – 28 больных с эпизодами безболевого ишемии миокарда. Критерием деления на фенотипы ХОБЛ, наряду с другими показателями, явились данные компьютерной томографии высокого разрешения (наличие или отсутствие хотя бы одного участка деструкции легочной паренхимы) [270]. Критерием отбора пациентов с эпизодами безболевого ишемии миокарда явились данные суточного мониторинга ЭКГ по Холтеру.

Результаты исследования представлены в таблице 27. Установлено, что пациенты первой подгруппы, по сравнению с пациентами второй подгруппы, имели достоверно более высокие уровни провоспалительных цитокинов – ФНО- α ($p < 0,05$), ИЛ-6 ($p < 0,05$) и более низкий уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-4 ($p < 0,05$).

Таблица 27

Показатели цитокиновой системы у больных ХОБЛ сочетанной с ИБС в зависимости от фенотипа ХОБЛ ($M \pm m$)

Показатель	Больные ХОБЛ с ИБС		p
	1-я подгруппа (n=18)	2-я подгруппа (n=27)	
ФНО- α , пг/л	19,63 \pm 2,18	13,98 \pm 1,78	<0,05
ИЛ-6, пг/л	32,81 \pm 3,16	24,76 \pm 2,02	<0,05
ИЛ-8, пг/л	42,95 \pm 2,43	36,92 \pm 2,18	>0,05
ИЛ-4, пг/л	4,84 \pm 0,45	7,46 \pm 0,64	<0,01
ЦИ	18,84 \pm 1,56	12,14 \pm 1,68	<0,01

Примечание: p – уровень значимости различий между соответствующими подгруппами.

Концентрация ИЛ-8 в первой подгруппе была несколько выше, чем во второй подгруппе, но недостоверно. Цитокиновый индекс в первой подгруппе был существенно выше, чем во второй подгруппе

($p < 0,01$) что свидетельствовало о более выраженном цитокиновом дисбалансе у пациентов с эмфизематозным фенотипом ХОБЛ. Было установлено, что в 1-й подгруппе ОФВ₁ отрицательно коррелировал с ФНО- α ($r = -0,438$; $p < 0,01$) и с ИЛ-8 ($r = 0,648$; $p < 0,001$) и прямо с уровнем ИЛ-4 ($r = 0,418$; $p < 0,01$), что косвенно подтверждает участие данных маркеров системного воспаления в развитии эмфиземы и вентиляционных нарушений.

Указанные особенности состояния маркеров системного воспаления у больных с эмфизематозным фенотипом могут быть объяснены повышением активности провоспалительных цитокинов, приводящей к активации апоптоза, миграции нейтрофилов в легкие с освобождением протеаз, подавлению экспрессии эндотелиального фактора роста (VEGF), трансформирующего фактора β_1 (TGF- β_1), что уменьшает репаративные процессы в легочной ткани [300, 484]. По мнению некоторых авторов, снижение содержания интерлейкина-4 у больных ХОБЛ с эмфизематозным фенотипом свидетельствует о более выраженных нарушениях цитокиновой регуляции в условиях гипоксии и гипоксемии.

Вопросы поиска патогенетических механизмов безболевого ишемии миокарда сегодня достаточно актуальны. Среди возможных причин возникновения безболевого ишемии миокарда литературе обсуждается роль гипоксии, повышения порога болевой чувствительности, нарушения функциональной автономности иннервации сердца, ухудшения кардиогемодинамики [43, 57, 142]. Однако полной ясности в патогенезе безболевого ишемии миокарда нет. С целью определения возможного вклада системного воспаления в формирование безболевого ишемии миокарда проведен сравнительный анализ состояния цитокиновой системы у пациентов без эпизодов безболевого ишемии миокарда (3-я подгруппа) и с эпизодами безболевого ишемии миокарда (4-я подгруппа), который представлен в таблице 28. Определено, что у пациентов с эпизодами безболевого ишемии миокарда, по сравнению с больными без таковых, уровень ФНО- α был выше в 1,4 раза ($p < 0,05$), уровень ИЛ-4 ниже в 1,5 раза ($p < 0,01$) и отмечалась тенденция к увеличению уровней ИЛ-6,8. Значение цитокинового индекса в четвертой подгруппе было достоверно выше в 1,6 раза ($p < 0,01$).

Таблица 28

Показатели цитокиновой системы у больных ХОБЛ сочетанной с ИБС с эпизодами и без эпизодов безболевого ишемии миокарда ($M \pm m$)

Показатель	Больные ХОБЛ с ИБС		p
	3-я подгруппа (без эпизодов ББИМ) (n=22)	4-я подгруппа (с эпизодами ББИМ) (n=28)	
ФНО- α, пг/л	11,37±1,08	15,52±1,26	<0,05
ИЛ-6, пг/л	27,64±1,42	30,45±2,16	>0,05
ИЛ-8, пг/л	37,53±1,47	38,92±1,23	>0,05
ИЛ-4, пг/л	6,21±0,62	4,24±0,25	<0,01
ЦИ	12,32±1,62	18,13±1,67	<0,01

Примечание: p – уровень значимости различий между соответствующими подгруппами.

Длительность безболевого ишемии миокарда у больных ХОБЛ с ИБС ассоциируется с повышением провоспалительных цитокинов и снижением противовоспалительного ИЛ-4. Данное положение подтверждается установленными прямыми корреляционными взаимосвязями между длительностью ББИМ и уровнем ФНО-α ($r=0,56$; $p<0,01$) и обратной с ИЛ-4 ($r=-0,51$; $p<0,01$).

Таким образом, активация системной воспалительной реакции вносит патогенетический вклад в развитие безболевого ишемии миокарда за счет инициации иммуновоспалительной реакции низкой градации. По нашим данным наибольшее значение в формировании безболевого ишемии миокарда имеет повышение концентрации ФНО-α, ИЛ-6 и снижение продукции противовоспалительного цитокина ИЛ-4.

Нами разработан способ прогнозирования развития эпизодов безболевого ишемии миокарда у пациентов с сочетанной патологией на основе оценки показателей цитокиновой системы с использованием дискриминантного анализа.

Для этой цели была сформирована когорта больных ХОБЛ, сочетанной с ИБС в стадии ремиссии. Дизайн исследования включал продолжительность наблюдения 12 месяцев с периодичностью визитов через 3 месяца. Первичной конечной точкой наблюдения являлось появление эпизодов безболевого ишемии миокарда левого желудочка.

С помощью дискриминантного анализа разработан эффективный способ прогнозирования безболевого ишемии миокарда путем решения дискриминантного уравнения:

$$D=2 \times (\text{ФНО-}\alpha) - 2,5 \times (\text{ИЛ-4}),$$

где *ФНО- α* – фактор некроза опухоли, *ИЛ-4* – интерлейкин 4, *D* – дискриминантная функция, граничное значение которой 8,96. Появление эпизодов безболевого ишемии миокарда прогнозируется при *D* больше граничного значения. Вероятность различия выборки 79,4%. Выведенное дискриминантное уравнение может служить математической моделью прогнозирования безболевого ишемии миокарда при сочетанной патологии и явиться основой для дифференцированного вмешательства с целью раннего выявления и лечения безболевого ишемии миокарда.

Итак, при совместном течении хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца, в отличие от изолированного течения этих заболеваний, развивается более глубокий дисбаланс в иммунной системе с формированием комбинированного иммунодефицитного состояния (клеточного, фагоцитарного, интерлейкин-зависимого) и активацией аутоиммунных механизмов, что является итогом отрицательного взаимовлияния ХОБЛ и ишемической болезни сердца на иммунную систему. Наличие более заметных различий в показателях клеточного, фагоцитарного, цитокинового звеньев иммунитета между ХОБЛ при ее сочетании с ИБС и при изолированной ИБС свидетельствует о том, что ведущее значение в формировании системного иммунодефицита при их совместном течении принадлежит ХОБЛ.

4.5. Предикторы обострения ХОБЛ при ее сочетании с ИБС

Обострение хронической обструктивной болезни легких является одной из лидирующих причин обращения больных за медицинской помощью [499]. Известно, что частое развитие обострений у больных ХОБЛ приводит к длительному ухудшению (до несколько недель) показателей функции дыхания и газообмена, более быстрому прогрессированию заболевания, к значимому снижению качеству жизни больных и сопряжено с существенными экономическими расходами на лечение и

является основной причиной смерти больных [12, 346, 448]. Морфологическим субстратом обострения является усиление воспалительного процесса в дыхательных путях (аккумуляция нейтрофилов, макрофагов, десквамация эпителиальных клеток), которое, в свою очередь ведет к нарастанию бронхиальной обструкции [473].

С целью определения возможности прогнозирования обострения ХОБЛ с учетом показателей системного воспаления была создана когорта из 88 больных ХОБЛ в сочетании с ишемической болезнью сердца. В ходе мониторинга в течение двенадцати месяцев наблюдения из исходной когорты выделилась подгруппа пациентов с частотой обострения ХОБЛ до двух раз (первая подгруппа; n=36) и подгруппа больных с частотой обострения ХОБЛ более двух раз в год (вторая подгруппа; n=52).

Анализировались уровни биологических маркеров воспаления в периферической крови (лейкоциты, СРБ, фибриноген, ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8) и противовоспалительного цитокина ИЛ-4, а также цитокиновый индекс. На момент обследования у всех больных наблюдалась ремиссия ХОБЛ.

Согласно полученным данным, в течение наблюдения в первой и второй подгруппах признаки воспалительного процесса сохранялись, о чем свидетельствовали повышенные уровни маркеров системного воспаления по отношению к здоровым лицам (табл. 29). Содержание ИЛ-4 во второй подгруппе было сопоставимо с здоровыми лицами, а в первой подгруппе отмечалось его существенное повышение до $8,2 \pm 0,12$ пг/л ($p < 0,01$). Отмечено, что большинство изучаемых показателей в подгруппе с высокой частотой обострений ХОБЛ существенно отличались от первой подгруппы. Достоверное увеличение значения цитокинового индекса (в 1,9 раза) во второй подгруппе, по сравнению с первой подгруппой, свидетельствовало о наличии большего сдвига цитокинового баланса в сторону воспаления, истощении и дезадаптации механизмов защиты у пациентов с обострением изучаемого заболевания легких более 2 раз в год. При этом, наиболее отличающимися показателями, по которым выборка была достоверна, были значения С-реактивного белка, ФНО- α , интерлейкинов-4,-8.

Таблица 29

**Показатели биомаркеров системного воспаления и ИЛ-4 у больных ХОБЛ с ИБС
в период ремиссии в зависимости от частоты обострения ХОБЛ
в течение 12 месяцев наблюдения (M±m)**

Показатели	Здоровые лица (n=20)	Больные ХОБЛ с ИБС		p
		1-я подгруппа (n=36)	2-я подгруппа (n=52)	
Лейкоциты ×10 ⁹ /л	4,7±0,48	5,2±0,92	6,4±0,49	>0,05
Фибриноген, г/л	3,22±0,18	3,27±0,18	3,59±0,20	>0,05
СРБ, г/л	2,18±0,43	3,21±0,11*	3,78±0,24 **	<0,01
ФНО-α, пг/л	1,3±0,06	4,92±0,22 ***	7,64±0,32***	<0,001
ИЛ-6, пг/л	3,65±0,56	7,4±1,17**	10,8±1,22***	>0,05
ИЛ-8, пг/л	12,6±1,14	15,9±1,21*	19,7±1,19***	<0,05
ИЛ-4, пг/л	5,76±0,45	8,23±0,65**	6,12±0,10	<0,01
ЦИ	3,04±0,02	3,31± 0,04*	5,75±0,05***	<0,001

Примечание: * – достоверные различия между больными ХОБЛ с ИБС и здоровыми лицами; p – уровень значимости различий между подгруппами (* – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,01).

На основании установленных закономерностей нами предложен способ прогнозирования частого обострения ХОБЛ с помощью интегральной оценки показателей СРБ, ФНО-α, ИЛ-8, ИЛ-4 путем решения дискриминантного уравнения:

$$D=0,34x(\text{СРБ})+0,51x(\text{ФНО-}\alpha)+0,218x(\text{ИЛ-8})-(\text{ИЛ-4}),$$

где СРБ – С-реактивный белок, ФНО-α – фактор некроза опухоли, ИЛ-8 – интерлейкин 8, ИЛ-4 – интерлейкин 4, D – дискриминантная функция, граничное значение которой 0. При D меньше 0,1 прогнозируется обострение ХОБЛ. Вероятность различия выборок равна 89,2%. Выведенное дискриминантное уравнение может служить математической моделью прогнозирования частого обострения ХОБЛ при сочетании с ИБС и явиться основой для дифференцированного вмешательства с целью профилактики обострения.

Таким образом, у больных ХОБЛ в сочетании с ИБС частота обострений ХОБЛ ассоциируется с хроническим воспалением низкой градации, сохраняющимся даже в период ремиссии и являющимся важным фактором прогрессирования заболевания, что должно учитываться при выработке плана лечения этой категории больных.

ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО РУСЛА ПРИ СОЧЕТАННОМ ТЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

В настоящее время накапливается все больше данных о том, что хроническое персистирующее системное воспаление, оксидативный стресс, воздействие поллютантов сигаретного дыма, гипоксемия, дисбаланс в системе протеазы-антипротеазы, нейрогуморальная дисфункция, присутствующие при хронической обструктивной болезни легких, вносят свой вклад в патогенез атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний [318, 397, 496]. Согласно данным популяционных исследований, риск развития сердечно-сосудистой смертности у больных ХОБЛ увеличен в 2-3 раза, а ведущей причиной летальности при ХОБЛ являются именно сердечно-сосудистые осложнения [490, 493]. Одной из причин сердечно-сосудистой дисфункции при ХОБЛ может быть повышенная ригидность сосудистой стенки [176, 462, 478]. Определение артериальной ригидности путем измерения скорости пульсовой волны в настоящее время входит в перечень рекомендуемых методов обследования больных с сердечно-сосудистой патологией для уточнения кардиоваскулярного риска [205, 394]. Пороговым значением для выявления повышенного риска сердечно-сосудистых осложнений признана величина каротидно-фemorальной скорости пульсовой волны более 12 м/с.

Однако, несмотря на активное изучение свойств артерий при сердечно-сосудистых заболеваниях, клинико-патогенетические и функциональные аспекты нарушения механических свойств артерий при совместном течении хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца, в том числе при различных фенотипах хронической обструктивной болезни легких, изучены недостаточно и трактуются неоднозначно.

5.1. Артериальная ригидность у больных с коморбидным течением ХОБЛ и ИБС

В настоящее время наряду со специальными инвазивными методами исследования биохимических характеристик артерий существует ряд неинвазивных методов определения артериальной ригидности (системной, локальной, региональной). Доказана хорошая корреляция между инвазивными и неинвазивными методами исследования, поэтому последние рекомендуются к широкому использованию в научных и практических целях. Известно, что плече-лодыжечная скорость пульсовой волны хорошо коррелирует с аортальной скоростью пульсовой волны и выраженностью сердечной ишемии [532].

С целью изучения сходства и различий упруго-эластических свойств сосудистой стенки были изучены показатели артериальной ригидности у 136 больных ХОБЛ, ассоциированной с ишемической болезнью сердца (основная группа), 56 пациентов с ХОБЛ (1-я группа сравнения), 60 больных ИБС (2-я группа сравнения) и у 30 здоровых лиц методом объемной сфигмографии. Анализировались форма пульсовой волны, контурные показатели плетизмограммы (индекс аугментации сонной артерии (С-AI), правой плечевой артерии (R-AI)], значения плече-лодыжечной скорости пульсовой волны справа/слева (R/L-PWV), сердечно-плечевой (B-PWV) и каротидно-фemorальной (PWV-аорта) пульсовой волны, которую определяли с помощью аморфного датчика.

Результаты нашего исследования показали, что во всех группах больных, в отличие от здоровых лиц, изменялась форма пульсовой волны, повышались значения скорости пульсовой волны региональных артерий и аорты, эти явления были более выраженными у пациентов с сочетанной патологией. Как видно из рисунка 13 у больных основной группы, первой и второй групп сравнения пик прямой волны (P1) заострен, а пик обратной волны (P2) приближался к пику прямой волны, вследствие чего соотношение прямой и обратной волн иное, нежели у здоровых лиц, где форма пульсовой волны характеризовалась небольшой высотой и пик обратной пульсовой волны (P2) находился на более удаленном расстоянии от пика прямой волны (P1). У больных основной группы пик обратной волны не только приближался, но и наслаивался

на пик прямой волны, что указывало на значительные нарушения между прямой и возвратной пульсовыми волнами с возвращением последней к сердцу не в диастолу, а в систолу, вследствие большего нарушения демпфирующей сосудистой функции (рис. 13-Г).

Известно, что ремоделирование сосудов включает в себя стадии функциональных и органических нарушений, приводящих к нарушению основных сосудистых функций: проводящей и демпфирующей, которая гасит осцилляции давления, создаваемая сердцем, вследствие чего изменяется форма пульсовой волны [164, 375, 389].

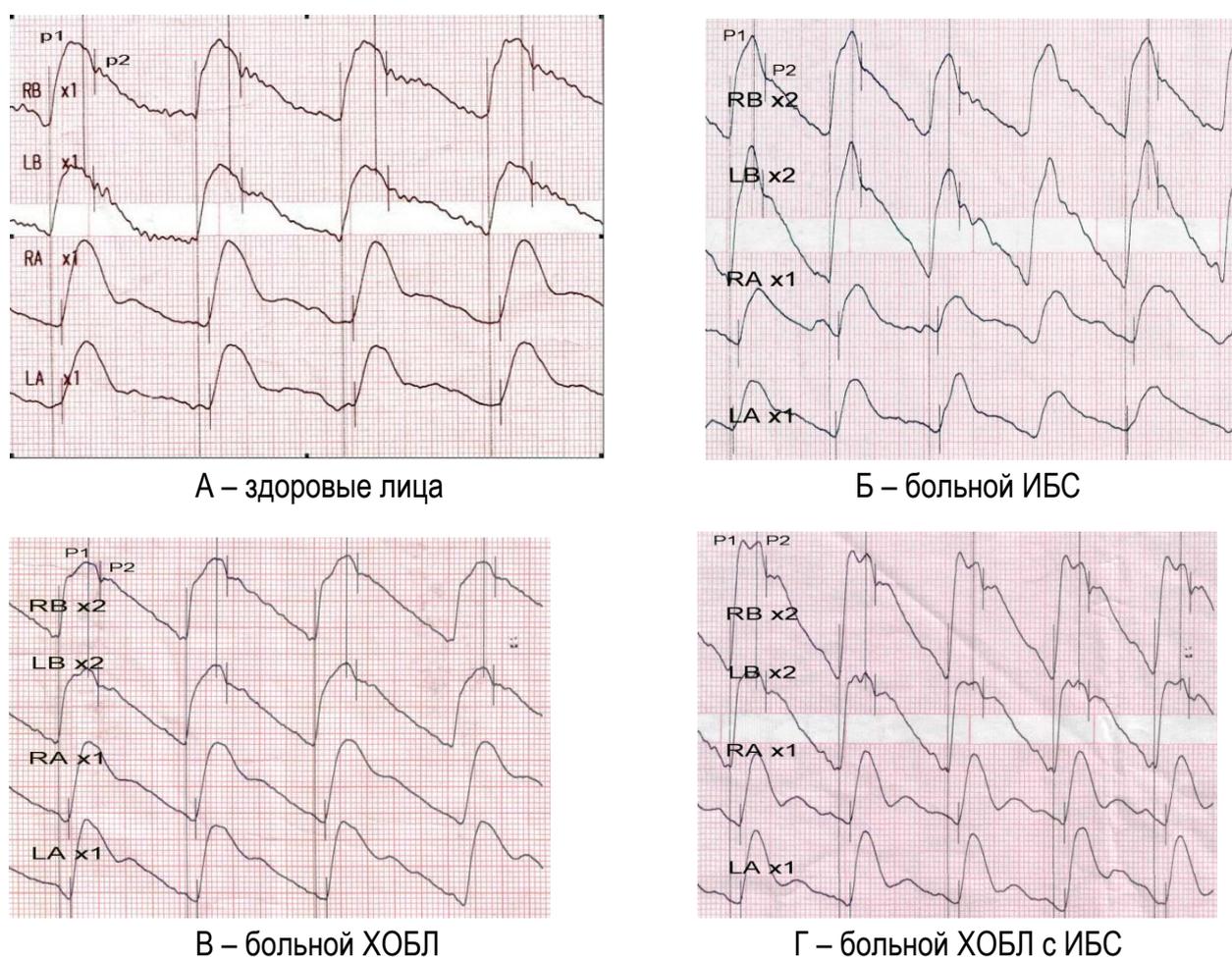


Рис. 13. Сравнение форм пульсовой волны на плетизмограмме верхних и нижних конечностей в обследованных группах, зарегистрированных методом объемной сфигмографии на плечевых (RB, LB) и лодыжечных артериях (RA, LA).

Сравнительный анализ средних значений скорости пульсовой волны показал, что во всех группах больных, по отношению к здоровым

лицам, отмечалось ее ускорение, преимущественно по магистральным сосудам эластического типа (аорта, плечевая артерия, лодыжечная артерия), более значимое в основной группе, а также отмечалась тенденция к увеличению сердечно-плечевой скорости пульсовой волны, которая относится преимущественно к артериям мышечного типа (табл. 30).

Таблица 30

Показатели скорости пульсовой волны в группах больных и у здоровых лиц по данным объемной сфигмографии ($M \pm m$)

Показатели	Здоровые лица (n=30)	1-я группа сравнения (n=56)	2-я группа сравнения (n=60)	Основная группа (n=136)
Возраст, лет	53,74±2,28	54,74±2,24	53,54±2,25	55,85±2,25
B-PWV (м/с)	6,88±0,93	7,77±0,99	8,23±0,83	8,69±1,08
L-PWV (м/с)	9,27±1,13	11,15±1,23	12,23±1,08 *	15,72±1,01**
R-PWV (м/с)	9,38±1,07	11,18±0,72	12,28±1,04*	15,78±0,98**
PWV-аорта (м/с)	6,04±1,14	8,25±0,85	9,92±0,87*	12,50±1,03**

Примечание: B-PWV – сердечно-плечевая, R/L-PWV – правая/левая плече-лодыжечная, PWV-аорта – каротидно-феморальная скорости пульсовой волны; * - достоверные различия между показателями 1-й, 2-й групп сравнения, основной группы и здоровыми лицами (* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$).

Наряду с этим в основной группе средние значения R/L-PWV и PWV-аорта были существенно выше, чем в первой и второй группах сравнения (рис. 14).

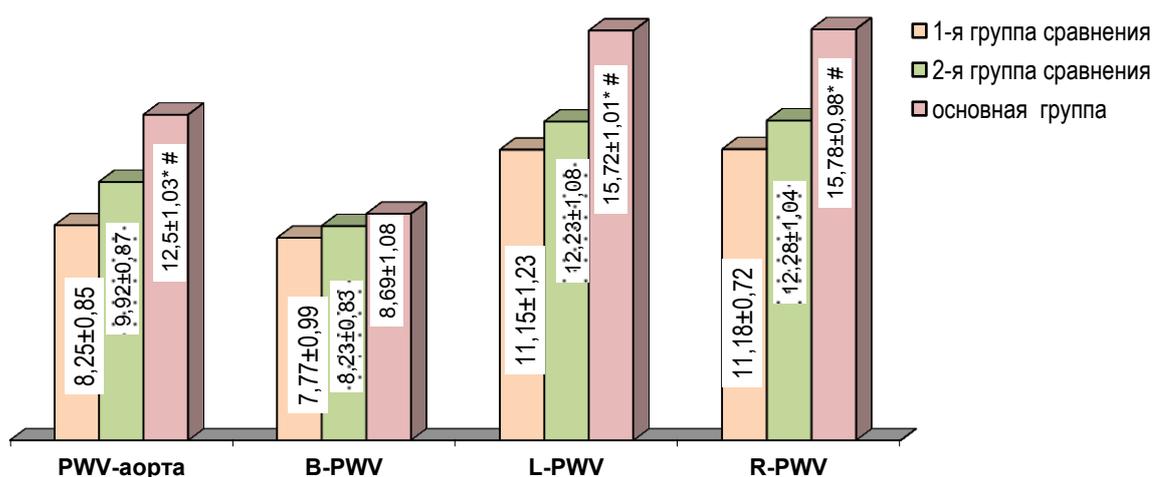


Рис. 16. Каротидно-феморальная (PWV-аорта), сердечно-плечевая (B-PWV), правая/левая плече-лодыжечная (L/R-PWV) скорость пульсовой волны в группах больных по данным объемной сфигмографии ($M \pm m$), м/с (* – достоверные различия между основной группой и 1-й группой (* – $p < 0,01$); # – достоверные различия между основной группой и 2-й группой (# – $p < 0,05$)

При анализе частоты встречаемости пациентов с оптимальным (менее 7 м/с), нормальным (от 7 до 10 м/с), повышенным (от 10 до 12 м/с) и патологическим значением (более 12 м/с) каротидно-феморальной скорости пульсовой волны было установлено, что в основной группе не было пациентов с оптимальным значением этого показателя, а доля больных с повышенным и патологическим значением PWV-аорта встречались существенно чаще, чем в первой и второй группах сравнения (табл. 31). Причем такие различия были более значимые по отношению к пациентам первой группы сравнения.

Таблица 31

Сравнительный анализ распределения больных с ХОБЛ сочетанной с ИБС и с изолированным течением ХОБЛ и ИБС по каротидно-феморальной скорости пульсовой волны в покое

PWV- аорта	1-я группа сравнения (n=56)	2-я группа сравнения (n=60)	Основная группа (n=136)	χ^2_1	P ₁	χ^2_2	P ₂
Оптимальная (менее 7 м/с), абс.число (%)	4 (7,1)	3 (5)	-	6.728	<0,01	3.987	<0,05
Нормальная (от 7 до 10 м/с), абс.число (%)	39 (69,7)	18 (30)	4 (2,9)	97.471	<0,001	27.936	<0,01
Повышенная (10-12 м/с), абс.число (%)	11 (19,6)	33 (55)	72 (52,9)	16.590	<0,001	0.212	>0,05
Патологическая (более 12 м/с), абс.число (%)	2 (3,6)	6 (10)	60 (44,2)	28.000	<0,001	20.197	<0,001

Примечание: % – процентное отношение к общему числу больных в группе; χ^2_1 , p₁ – значение критерия альтернативного распределения показателей и уровень значимости различий между основной группой и 1-й группой сравнения, χ^2_2 , p₂ – значение критерия альтернативного распределения показателей и уровень значимости различий между основной группой и 2-й группой сравнения.

Ограничения бронхиальной проходимости, оксидемия, липидные нарушения оказывают существенное влияние на формировании избыточной артериальной регидности, которая, как известно, является независимым фактором прогрессирования кардиоваскулярной патологии [490, 493]. Об этом свидетельствуют данные корреляционного анализа в основной группе между каротидно-феморальной скоростью пульсовой

волны и $ОФВ_1$ ($r=-0,58$; $p<0,01$), SaO_2 ($r=-0,62$; $p<0,01$), коэффициентом атерогенности ($r=-0,68$; $p<0,01$). Отрицательная взаимосвязь PWV -аорта и изменений показателя теста с 6-минутной ходьбой в % от исходного ($r=-0,77$; $p<0,01$) отражает снижение функциональной способности сердечно-сосудистой системы адекватно реагировать на меняющиеся условия гемодинамики.

Ускорение скорости пульсовой волны по крупным артериям эластического типа в группах больных, по сравнению со здоровыми лицами, сочеталось со снижением индекса аугментации правой плечевой артерии и сонной артерии, более выраженным в основной группе (рис. 15). Наряду с этим данные показатели у пациентов с сочетанной патологией существенно отличались и от групп сравнения.

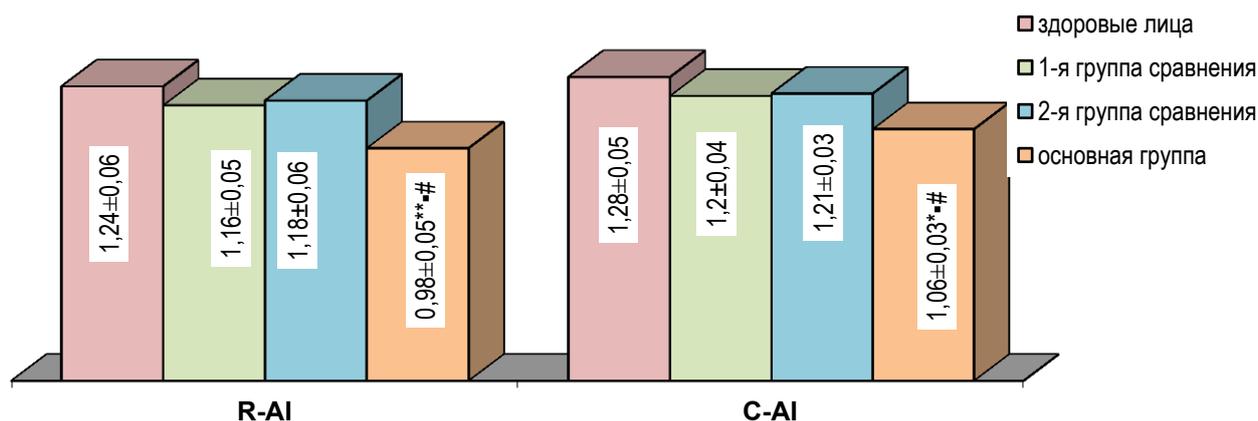


Рис. 15. Результаты сравнительного анализа показателей индекса аугментации плечевой (R-AI) и сонной (C-AI) артерий в группах больных по данным объемной сфигмографии ($M\pm m$) (* - $p<0,01$; ** - $p<0,001$ – достоверные различия между группами больных и здоровыми лицами; # - $p<0,05$ – достоверные различия между 1-й и основной группой; # - $p<0,05$ – достоверные различия между 2-й и основной группой).

Итак, по нашим данным, при коморбидном течении хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца, в отличие от изолировано протекающих этих заболеваний, наблюдаются более выраженное подавление функциональной активности сосудистого эндотелия аорты и региональных артерий, что было обусловлено влиянием гипоксии, системного воспаления, табакокурением. Об этом свидетельствовала более тесная прямая корреляционная взаимосвязь в основной

группе между индексами аугментации правой плечевой артерии и аорты с показателем сатурации крови кислородом (%) (соответственно: $r=0,62$; $p<0,01$ и $r=0,67$; $p<0,01$) против первой группы сравнения (соответственно: $r=0,47$; $p<0,05$ и $r=0,52$; $p<0,01$) и второй группы сравнения (соответственно: $r=0,36$; $p<0,05$ и $r=0,42$; $p<0,05$), а также более тесная обратная взаимосвязь между R-AI и C-AI и уровнем фактора некроза-альфа (соответственно: $r=-0,68$; $p<0,001$ и $r=-0,72$; $p<0,001$) в основной группе по сравнению с первой (соответственно: $r=-0,48$; $p<0,01$ и $r=-0,46$; $p<0,01$) и второй (соответственно: $r=-0,34$; $p<0,05$ и $r=-0,32$; $p<0,05$) группами сравнения.

Таким образом, при совместном течении ХОБЛ и ИБС, в отличие от изолированно протекающих этих заболеваний, ригидность аорты и региональных артерий была существенно выше. При этом как ХОБЛ, так и ишемическая болезнь сердца вносят самостоятельный вклад в процессы ремоделирования сосудистой стенки, усиливающийся при их совместном течении.

Нами изучена частота и характер острых фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий (прогрессирующая стенокардия, инфаркт миокарда, желудочковая экстрасистолия 2-3 класса (по В. Lown и М. Wolf), пароксизмальная наджелудочковая тахикардия, фибрилляция предсердий, летальный исход) у больных с ранее выявленными повышенным и патологическим значением каротидно-фemorальной скоростью пульсовой волны в течение 12-месячного наблюдения у 62 пациентов ХОБЛ, сочетанной с ишемической болезнью сердца. В зависимости от исходных значений значений PWV-аорта пациенты были разделены на две подгруппы: подгруппа-1 (повышенная PWV-аорта) и подгруппа-2 (патологическая PWV-аорта).

Установлено, что в первой подгруппе за экстренной медицинской помощью в течение 12-месячного наблюдения обратилось 4 (13,3%) пациента, поводом к которой в 6,7% случаях была прогрессирующая стенокардия и в 6,6% случаях – угрожающие жизни нарушения ритма (табл. 32). Во второй подгруппе таких пациентов было 18, при этом у одного пациента (3,1%) с инфарктом миокарда зарегистрирован летальный исход.

Таблица 32

Частота и характер острых сердечно-сосудистых событий у пациентов с повышенным и патологическим значениями PWV-аорта при ХОБЛ сочетанной с ИБС в течение 12 месяцев наблюдения

Характер острых сердечно-сосудистых событий	Больные ХОБЛ с ИБС		χ^2	p
	подгруппа-1 (n=30)	подгруппа-2 (n=32)		
Прогрессирующая стенокардия, абс. число (%)	2 (6,7)	10 (31,3)	5.026	<0,05
Инфаркт миокарда, абс. число (%)	0 (0,00)	2 (6,3)	0.003	>0,05
ЖЭ 2-3 класса, абс. число (%)	1 (3,3)	2 (6,3)	0.003	>0,05
Наджелудочковая пароксизмальная тахикардия, абс. число (%)	1 (3,3)	2 (6,3)	0.003	>0,05
Пароксизмальная фибрилляция предсердий, абс. число (%)	0,00	1 (3,1)	0.001	>0,05
Летальный исход, абс. число (%)	0 (0,00)	1 (3,1)	0.001	>0,05
Всего больных, абс. число (%)	4 (13,3)	18 (56,4)	10.653	<0,001

Примечание: %- процентное отношение к общему числу больных в группе; χ^2 , p - значение критерия альтернативного распределения и уровень значимости различий между подгруппами.

Установлено, что число лиц с патологическим значением PWV-аорта, у которых по результатам 12 месяцев наблюдения развились острые сердечно-сосудистые события, было достоверно больше, чем пациентов с повышенным значением каротидно-фemorальной скорости пульсовой волны ($\chi^2=10.653$; $p<0,001$). При этом, пациенты с патологическим значением PWV-аорта достоверно чаще госпитализировались по поводу прогрессирующей стенокардии ($\chi^2=5.026$; $p<0,05$).

У пациентов с патологическим значением каротидно-фemorальной скорости пульсовой волны, в отличие от пациентов с повышенным значением этого показателя, абсолютный риск, атрибутивный риск и отношение шансов развития острых сердечно-сосудистых событий было значимо выше (табл. 33).

Таким образом, коморбидная патология является фактором формирования избыточной сосудистой жесткости, которая в свою очередь является независимым предиктором острых сердечно-сосудистых событий [160, 177].

Таблица 33

Сравнительная оценка рисков и шансов развития острых сердечно-сосудистых событий при повышенной и патологической аортальной скорости пульсовой волны у больных ХОБЛ сочетанной с ИБС

Показатели	Величина	Доверительный интервал
Абсолютный риск развития неблагоприятного исхода при повышенной PWV- аорта	0,133	
Абсолютный риск развития неблагоприятного исхода при патологической PWV- аорта	0,563	
Атрибутивный риск (САР)	0,429	0,6440; 0,2143
Относительный риск (ОР)	0,237	0,0888; 0,6326
Отношение шансов (ОШ)	0,12	0,0330; 0,4342

С учетом того, что на скорость пульсовой волны влияет большое количество факторов (возраст, пол, курение, индекс массы тела, сократительная способность левого желудочка, реологические свойства крови) в настоящее время внимание исследователей направлено на изучение кардио-анкло-васкулярных индексов, которые являются более точными и объективными, поскольку отражают истинную жесткость сосудов и не зависят от уровня артериального давления [124, 149, 222, 249, 389, 487].

Нами анализировались правый/левый сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (R/L-CAVI), а также правый/левый сердечно-коленный индекс (R/L-kCAVI). Следует отметить, что диагностическая ценность сердечно-коленного индекса значительно повышается у больных с периферическим атеросклерозом, поскольку окклюзия может снизить показатели R/L-kCAVI. Нормальными показателями принято считать: значение сердечно-лодыжечно сосудистого индекса не выше 9 ед., сердечно-коленного индекса – не более 11 ед. [206].

Установлено, что во всех группах больных изучаемые показатели были выше, чем у здоровых лиц, при этом такое повышение у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, ассоциированной с ишемической болезнью сердца, было более заметным (табл. 34).

Таблица 34

Результаты сравнительного анализа показателей индекса сосудистой жесткости CAVI в группах больных и у здоровых лиц по данным объемной сфигмографии ($M \pm m$)

Показатели	Здоровые лица (n=30)	1-я группа сравнения (n=56)	2-я группа сравнения (n=60)	Основная группа (n=136)
Возраст, лет	53,74±2,28	54,74±2,24	53,54±2,25	55,85±2,25
R-CAVI, ед.	6,94±0,32	8,43±0,70*	10,47±0,63**	13,41±0,92***
L-CAVI, ед.	6,84±0,13	8,52±0,56*	10,54±0,64**	13,37±0,87***
R-kCAVI, ед.	7,68±0,17	9,65±0,63*	10,92±0,59**	12,84±0,62***
L-kCAVI, ед.	7,64±0,47	9,28±0,56*	10,76±0,52**	12,62±0,73***

Примечание: * – достоверные различия между показателями 1-й, 2-й групп сравнения, основной группы и здоровыми лицами (* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** $p < 0,001$).

Показатели правого и левого сердечно-лодыжечных сосудистых индексов в основной группе существенно отличались от таковых в первой и второй группах сравнения в сторону повышения (рис. 16). Правый и левый сердечно-коленные индексы в основной группе были значительно выше, чем в группе больных ХОБЛ (соответственно: $p < 0,05$ и $p < 0,05$), но ниже, чем в группе больных ИБС.

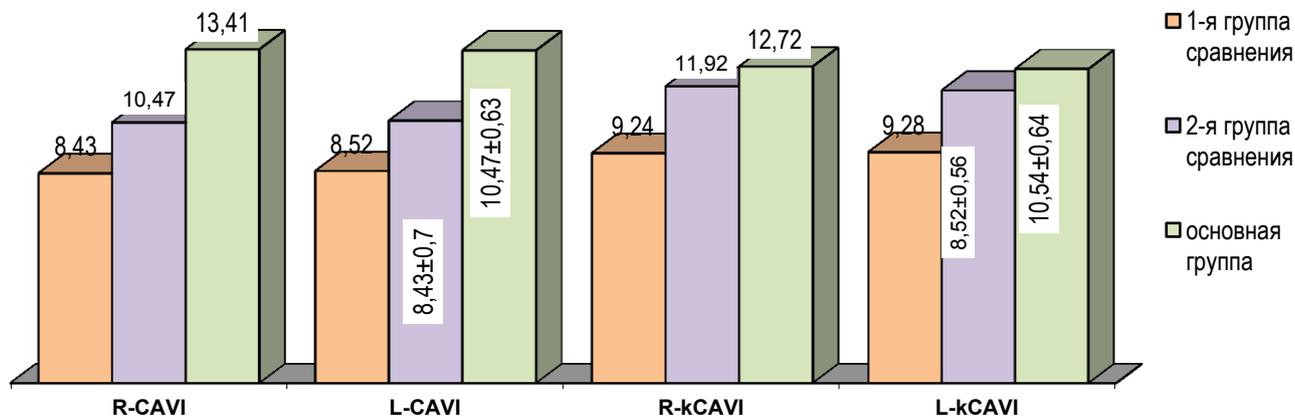


Рис. 16. Правый/левый сердечно-лодыжечно сосудистый индекс (R/L-CAVI) и правый/левый сердечно-коленный индекс (R/L-kCAVI) в группах больных ($M \pm m$) (* – достоверные различия между 1-й и основной группой (* - $p_1 < 0,05$; ** - $p_1 < 0,01$), # – достоверные различия между 2-й и основной группой (# - $p_2 < 0,05$)).

Для более полной оценки состояния жесткости сосудистой стенки был дополнительно проанализирован правый/левый лодыжечно-плечевой индекс (R/L-ABI), который позволяет более точно оценивать состояние сосудов нижних конечностей. Изучение данного индекса

проводили с помощью коленного датчика. Результаты исследования показали, что во всех группах больных индекс R/L-ABI был ниже, чем у здоровых, при этом достоверно только в основной группе (табл. 35). Значения R/L-ABI в основной группе были достоверно ниже, чем в группе больных ХОБЛ, что свидетельствовало о более высокой ригидности сосудистой стенки периферических артерий.

Таблица 35

Результаты сравнительного анализа показателей лодыжечно-плечевого индекса в анализируемых группах по данным объемной сфигмографии ($M \pm m$)

Показатели	Здоровые лица (n=30)	1-я группа сравнения (n=56)	2-я группа сравнения (n=60)	Основная группа (n=136)	P ₁	P ₂
R-ABI, ед.	1,18±0,07	1,12±0,04	1,08±0,03	1,03±0,02*	<0,05	>0,05
L-ABI, ед.	1,22±0,06	1,15±0,04	1,12±0,03	1,04±0,04*	<0,05	>0,05

Примечание: * – достоверные различия между показателями 1-й, 2-й групп сравнения, основной группы и здоровыми лицами (* - $p < 0,05$); p₁ - уровень различий между показателями основной группы и 1-й группы сравнения; p₂ – достоверность различий между показателями основной группы и 2-й группы сравнения.

Проведенный корреляционный анализ выявил наиболее высокую достоверную прямую корреляционную зависимость индекса сосудистой жесткости R-CAVI во всех группах от анамнеза курения и уровня общего холестерина, более тесную в основной группе (табл. 36).

Таблица 36

Значение коэффициента корреляции (r) индекса сосудистой жесткости CAVI с некоторыми показателями больных ХОБЛ сочетанной с ИБС и у больных с изолированными ХОБЛ и ИБС

Показатели	1-я группа сравнения	2-я группа сравнения	Основная группа
	r		
R-CAVI ед. с анамнезом курения (пачка / лет)	0,68***	0,43*	0,72***
R-CAVI.ед. с длительностью ХОБЛ (лет)	0,41*	-	0,44*
R-CAVI.ед. с длительностью ИБС (лет)	-	0,31*	0,32*
R-CAVI ед. с ОФВ ₁ (%)	- 0,31°	-0,21°	- 0,38°
R-CAVI ед. с SaO ₂ (%)	- 0,32°	-0,21°	-0,33°
R-CAVI ед. с ОХС (моль/л)	0,37*	0,43*	0,52**

Примечание: символами обозначена достоверность коэффициента корреляции: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; # – $p < 0,001$; ° – $p > 0,05$.

Существенная связь меньшей интенсивности была выявлена для индекса сосудистой жесткости с длительностью ХОБЛ в первой группе сравнения и основной группе и длительностью ИБС в основной группе и второй группе сравнения. Следовательно, значительная роль в повышении сосудистой жесткости принадлежит курению и гиперхолестеринемии. Необходимо отметить, что при сочетанном течении ХОБЛ и ИБС действие указанных факторов усиливается, о чем свидетельствуют более высокие значения сердечно-лодыжечного сосудистого индекса жесткости при микст-патологии.

Согласно современным представлениям, увеличение истинной жесткости сосудов связывают со структурно-анатомическими изменениями в их стенках, характеризующимися диффузным фибропластическим утолщением интимы с ремоделированием эндотелия, изменением экстрацеллюлярного матрикса вследствие повышения содержания коллагена, его дезорганизацией, фрагментацией эластической мембраны, инфильтрацией стенок гладкими миоцитами, фиброзом и кальцификацией [336].

Свидетельством большей выраженности ремоделирования сосудистой стенки у больных ХОБЛ ассоциированной с ИБС явились результаты исследования толщины комплекса-интим-медиа (ТИМ) по данным ультразвукового исследования сонных артерий. Нормой считали значение ТИМ меньше 0,9 мм, утолщением – $\text{ТИМ} \geq 0,9 \text{ мм}$; критерием атеросклеротической бляшки – локальное утолщение комплекса-интим-медиа 1,3 мм и выше (Рекомендации Европейского общества кардиологов, 2007).

Установлено, что в анализируемых группах больных толщина комплекса-интим-медиа была выше, чем у здоровых, с более высокими значениями в основной группе (табл. 37). При этом значение толщины комплекса-интим-медиа, как справа так и слева, в основной группе было достоверно выше, чем в первой ($p < 0,01$) и второй ($p < 0,05$) группах сравнения, что свидетельствовало о более выраженных изменениях стенки сонных артерий при сочетанной патологии. Это подтверждали и данные корреляционного анализа, в ходе которого была выявлена более тесная прямая взаимосвязь между индексом жесткости R-CAVI и толщиной

комплекса-интим-медиа в основной группе справа ($r=0,69$; $p<0,001$) и слева ($r=0,61$; $p<0,001$) против второй группы сравнения справа ($r=0,49$; $p<0,01$) и слева ($r=0,42$; $p<0,01$) и первой группы сравнения справа ($r=0,32$; $p<0,05$), слева ($r=0,30$; $p<0,05$).

Таблица 37

Результаты сравнительного анализа толщины комплекса интим-медиа по данным ультразвукового исследования сонных артерий в группах больных ($M\pm m$)

Показатели	Здоровые лица (n=30)	1-я группа сравнения (n=56)	2-я группа сравнения (n=60)	Основная группа (n=136)	P ₁	P ₂
Толщина комплекса-интим-медиа, мм						
справа	0,67±0,05	0,75±0,05	0,81±0,04*	0,94±0,04**	<0,01	<0,05
слева	0,63±0,04	0,74±0,04	0,82±0,05*	0,96±0,05**	<0,01	<0,05

Примечание: * - достоверные различия между показателями 1-й, 2-й групп сравнения, основной группы и здоровыми лицами (* - $p<0,05$; ** - $p<0,001$); p₁ - уровень различий между показателями основной группы 1-й группы сравнения; p₂ - достоверность различий между показателями основной группы и 2-й группы.

Таким образом, результаты комплексного исследования сосудистой ригидности показали, что при сочетании ХОБЛ с ИБС и при изолированном течении ХОБЛ и ИБС изменение артериальной ригидности сосудистого русла характеризовалось однонаправленностью – преимущественно повышалась ригидность аорты и крупных артерий эластического типа (сонной, бедренной, плечевой, лодыжечной) и в меньшей степени – мышечного типа (сердечно-плечевая артерия).

Тем не менее, между группами больных были выявлены и различия, указывающие на то, что при коморбидном течении ХОБЛ и ИБС, в отличие от изолировано протекающих этих заболеваний, процесс ремоделирования сосудистой стенки более выраженный. Об этом свидетельствовали более высокие значения каротидно-феморальной, плече-лодыжечной скорости пульсовой волны, индекса сосудистой жесткости САVI, лодыжечно-плечевого индекса ABI и меньшие значения индекса аугментации плечевой и сонной артерии.

Следует отметить, что как ХОБЛ, так и ИБС вносят самостоятельный отрицательный вклад в повышение ригидности сосудистой стенки, который при ассоциированном течении этих болезней усиливается.

Коморбидное течение ХОБЛ и ИБС следует считать фактором ускоренного ремоделирования сосудистой стенки.

В последние годы исследователями была выдвинута гипотеза о том, что анатомическая эмфизема больше, чем обструкция дыхательных путей ответственна за повреждение сосудистой функции и именно анатомическая эмфизема, а не выраженность снижения $ОФВ_1$, является самым мощным системным проявлением ХОБЛ. В некоторых исследованиях продемонстрирована взаимосвязь эмфиземы легких с дегенерацией и аневризматизацией аорты. Ряд авторов считает, что в основе этих патологических процессов лежат общие механизмы, связанные с нарушением коллаген-эластинового обмена (генетически детерминированные и патологически обусловленные) [452].

С целью изучения особенностей состояния сосудистого русла у пациентов сочетанной патологией в зависимости от фенотипа ХОБЛ (бронхитического, эмфизематозного) нами были проанализированы показатели артериальной ригидности у 45 больных ХОБЛ, протекающей на фоне с ИБС (основная группа). Больные, отобранные по критериям включения-исключения, были дополнительно разделены на 2 подгруппы: 1-я подгруппа больные с эмфизематозным фенотипом ХОБЛ ($n=20$), 2-я подгруппа больные с бронхитическим фенотипом ($n=18$).

Определено что, пациенты с эмфизематозным фенотипом ХОБЛ имели достоверно более высокие значения каротидно-фemorальной, плече-лодыжечной скорости пульсовой волны, индекса сосудистой жесткости $R-CAVI$, индекса аугментации аорты и индекса аугментации правой плечевой артерии (табл. 38). При этом, более заметные различия выявлялись между показателями PWV -аорта и индексом аугментации аорты.

Достоверных различий в значении сердечно-плечевой скорости пульсовой волны между подгруппами нами не выявлено, хотя у пациентов с эмфизематозным фенотипом ХОБЛ она и была несколько выше. Известно, что в периферических артериях мышечного типа ремоделирование выражено менее отчетливо, чем в центральных. Тем не менее, морфологические изменения в данных артериях ассоциируются с повышением жесткости аорты и крупных сосудов (S.J. Zieman et al. 2005).

Таблица 38

Показатели артериальной ригидности у больных ХОБЛ с ИБС в зависимости от фенотипа ХОБЛ (M±m)

Показатели	Больные ХОБЛ с ИБС		р
	1-я подгруппа (n=18)	2-я подгруппа (n=27)	
PWV аорта, м/с	13,8±1,25	9,02± 1,12	<0,01
R-PWV, м/с	13,6± 1,47	9,60± 1,42	<0,05
B- PWV, м/с	8,46±0,98	7,29±1,08	>0,05
C-AI,ед.	0,94± 0,05	1,15± 0,03	<0,01
R-AI,ед.	0,98± 0,05	1,18± 0,06	<0,05
R- CAVI,ед.	11,92± 0,85	9,48± 0,64	<0,05

Примечание: р – уровень значимости различий между 1-й и 2-й подгруппами

С целью выяснения количества и характера острых сердечно-сосудистых событий: прогрессирующей стенокардии, инфаркта миокарда, жизнеугрожающих нарушений ритма (желудочковая экстрасистолия 2-3 класса, пароксизмальная наджелудочковая тахикардия, пароксизмальная фибрилляция предсердий) у больных ХОБЛ сочетанной с ИБС, в зависимости от фенотипа ХОБЛ, нами была проанализирована частота обращаемости за экстренной медицинской помощью и госпитализации в лечебные учреждения пациентов с эмфизематозным и бронхитическим фенотипом ХОБЛ в течение 12-ти месячного наблюдения (табл. 39).

Таблица 39

Частота и характер острых сердечно-сосудистых событий у пациентов ХОБЛ с ИБС в зависимости от фенотипа ХОБЛ течение 12-ти месяцев наблюдения

Характер острых коронарных событий	эмфизематозный фенотип ХОБЛ (n=18)	бронхитический фенотип ХОБЛ (n=27)	χ^2	р
Прогрессирующая стенокардия, абс.число (%)	3 (16,7)	1 (3,7)	0.926	>0,05
Инфаркт миокарда, абс.число (%)	1 (5,5)	0 (0,00)	0.043	>0,05
Жизнеугрожающие нарушения ритма, абс.число (%)	5 (27,8)	3 (11,1)	1.071	>0,05
Всего больных, абс.число (%)	9 (50)	4 (14,8)	4.908	<0,05

Примечание: % – процентное отношение к общему числу больных в группе; χ^2 , р – значение критерия альтернативного распределения и уровень значимости различий между подгруппами.

Следует отметить, что у пациентов с эмфизематозным фенотипом ХОБЛ отмечалась отчетливая тенденция к увеличению частоты встречаемости острых сердечно-сосудистых событий. При этом количество больных, у которых по результатам 12-ти месячного наблюдения развились острые коронарные события, среди пациентов с эмфизематозным фенотипом ХОБЛ было достоверно больше, чем при бронхитическом фенотипе ($p < 0,05$).

Таким образом, при эмфизематозном типе ХОБЛ, в отличие от бронхитического типа этого заболевания, упруго-эластические свойства крупных артерий нарушены в большей степени, что ассоциировалось с увеличением частоты развития острых сердечно-сосудистых событий. Это объясняется тем, что при эмфиземе неконтролируемая деградация эластина может носить системный характер и запускать процессы дезорганизации сосудистой стенки аорты и крупных артерий [306, 356].

В последние годы появился интерес к изучению артериальной ригидности при проведении эндотелийстимулирующих проб. В современной литературе предлагается исследование пульсового кровенаполнения методом плетизмографии при ингаляции сальбутамола и вазомоторной функции эндотелия при пробах с реактивной гиперемией и физической нагрузкой [444]. Имеются данные об исследовании ригидности аорты с применением пробы с физической нагрузкой и нитроглицерином у больных ХОБЛ [39]. Однако ведущими специалистами подчеркивается, что в настоящее время отсутствует оптимальная методика изучения различных аспектов состояния сосудистого эндотелия [339]. В доступной нам литературе мы не встретили работ по исследованию индекса сосудистой жесткости САVI с помощью функциональных проб, чем был обусловлен интерес проведенного исследования. В качестве функциональной пробы мы использовали тест с нитроглицерином, который является фактором релаксации эндотелия сосудов [455].

Динамика артериальной ригидности в ходе пробы с нитроглицерином была оценена у 56 пациентов ХОБЛ в сочетании с ИБС (основная группа), у 27 больных ХОБЛ (1-я группа сравнения) и у 25 пациентов с ИБС (2-я группа сравнения). В исследование были включены пациенты, которые в течение 72 часов не принимали нитраты и не имели

противопоказаний для их назначения. Проведение тестирования включало два этапа: регистрация исходных показателей правой плече-лодыжечной скорости пульсовой волны и правого сердечно-лодыжечного сосудистого индекса и повторная регистрация указанных показателей через 5 минут после сублингвального приема 500 мкг нитроглицерина с дальнейшей оценкой результатов.

В целом эффект пробы с нитроглицерином приводил к уменьшению исходных значений правой плече-лодыжечной скорости пульсовой волны и правого сердечно-лодыжечного сосудистого индекса во всех группах, при этом в основной группе с наименьшей динамикой, чем в группах сравнения (табл. 40).

Таблица 40

Изменение параметров артериальной ригидности в ходе пробы с нитроглицерином в группах больных по данным объемной сфигмографии ($M \pm m$)

Показатели	1-я группа сравнения (n=27)	2-я группа сравнения (n=25)	Основная группа (n=56)	Здоровые лица (n=20) (исходные значения)
R-PWV, м/с	$11,12 \pm 0,52^{**}$ $8,64 \pm 0,75$	$12,17 \pm 0,48^{**}$ $9,78 \pm 0,78$	$15,28 \pm 0,68^*$ $13,16 \pm 0,98^{\#}$	$9,38 \pm 1,07$
Δ R-PWV, исх.(%)	$-20,3 \pm 2,56$ $p_1 < 0,01$	$-19,6 \pm 2,15$ $p_2 < 0,01$	$-11,7 \pm 1,09$	
R-CAVI, ед.	$8,22 \pm 0,64^{**}$ $6,70 \pm 0,57$	$10,09 \pm 0,43^{**}$ $7,69 \pm 0,36$	$12,54 \pm 0,53^*$ $9,32 \pm 0,69^{\#\#}$	$6,94 \pm 0,32$
Δ R-CAVI, исх.(%)	$-16,2 \pm 1,25$ $p_1 < 0,05$	$-17,7 \pm 1,21$ $p_2 < 0,05$	$-12,2 \pm 1,23$	

Примечание: в числителе – показатели до пробы, в знаменателе – после пробы; * – достоверные различия в группах больных между показателями до и после пробы (* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$); # – достоверные различия между показателями 1-й, 2-й групп сравнения, основной группы и здоровыми лицами после пробы (# - $p < 0,05$; ## - $p < 0,01$); p_1 – уровень различий между показателями 1-й группы сравнения и основной группы; p_2 – достоверность различий между показателями 2-й группы сравнения и основной группы.

В ходе исследования были проанализированы также варианты реакции правой плече-лодыжечной скорости пульсовой волны и изменения индекса R-CAVI на пробу с нитроглицерином, которые оценивали следующим образом: изменение правой плече-лодыжечной скорости пульсовой волны менее 10% – пониженная реакция, от 10 до 30% – нормальная реакция, свыше 30% – повышенная реакция, менее 5% – отсутствие реакции; изменение правого сердечно-лодыжечного сосуди-

стого индекса менее 10% – пониженное изменение, менее 5% – отсутствие изменения, от 10-25% – нормальное изменение, свыше 25% – повышенное изменение. Отсутствие и снижение реакции R-PWV и изменения R-CAVI на пробу расценивали как патологическую.

Установлено, что варианты реакции R-PWV и изменения индекса R-CAVI на пробу с нитроглицерином у больных были разнонаправленными (табл. 41).

Таблица 41

Варианты реакции плече-лодыжечной СПВ (R-PWV) и изменения индекса сосудистой жесткости R-CAVI на эндотелийстимулированную пробу у наблюдаемых больных

	1-я группа (n=27)	2-я группа (n=25)	Основная группа (n=56)	χ^2_1	p ₁	χ^2_2	p ₂
	абс.число (%)	абс.число (%)	абс.число (%)				
Реакция R-PWV на нитроглицерин							
Нормальная (от 10 до 30%)	16 (59,3)	12 (48)	4 (7,2)	24.278	<0,001	15.617	<0,001
Сниженная (менее 10%)	9 (33,3)	10 (40)	40 (71,4)	9.413	<0,01	5.957	<0,05
Отсутствует (менее 5%)	2 (7,4)	3 (12)	12 (21,4)	1.652	>0,05	0.489	>0,05
Всего больных с патологической реакцией R-PWV	11 (40,8)	14 (56)	52 (92,8)	29.009	<0,001	17.359	<0,001
изменение индекса R-CAVI на нитроглицерин							
Нормальное (от 10 до 25%)	14 (51,9)	12 (48)	3 (5,4)	21.409	<0,001	11.076	<0,001
Сниженное (менее 10%)	10 (37,1)	11(44)	39 (69,6)	5.157	<0,05	3.387	<0,05
Отсутствие (менее %)	1 (3,7)	2 (8)	14 (25)	4.010	<0,05	2.381	>0,05
Всего больных с патологическим изменением индекса R-CAVI	11 (40,8)	13 (52)	53 (94,6)	27.009	0,001	19.009	0,001

Примечание: % – процентное отношение к общему числу больных в группе; χ^2_1 , p₁ – значение критерия альтернативного распределения показателей и уровень значимости различий между 1-й группой сравнения и основной группой, χ^2_2 , p₂ – значение критерия альтернативного распределения показателей и уровень значимости различий между показателями 2-й группы сравнения и основной группы.

В группе больных изолированной ХОБЛ у двух (7,4%) пациентов динамики показателя R-PWV на пробу с нитроглицерином не было, снижение R-PWV менее 10% выявлено у 9 (33,3%) пациентов, нормальная реакция отмечена в 59,3% случаев. В группе пациентов с ИБС доля больных с нормальной реакцией R-PWV составила 48%, со сниженной – 40%, отсутствие реакции отмечено у 3 (12%) пациентов. В группе больных ХОБЛ сочетанной с ИБС преобладали лица с патологической реакцией R-PWV (92,8%).

При этом в основной группе было достоверно больше пациентов со сниженной реакцией R-PWV как по отношению к 1-й группе сравнения ($\chi^2=9.413$; $p<0,01$), так и по отношению ко 2-й группе сравнения ($\chi^2=5.957$; $p<0,05$), а также отмечалась тенденция к увеличению количества пациентов с отсутствием реакции на пробу с нитроглицерином. В итоге в основной группе пациентов с патологической реакцией R-PWV на пробу с нитроглицерином было существенно больше, чем в первой ($\chi^2=29.009$; $p<0,001$) и второй ($\chi^2=17.359$; $p<0,001$) группах сравнения. Аналогичная картина на пробу с нитроглицерином была выявлена и по изменениям индекса сосудистой жесткости R-SAVI.

Итак, при ХОБЛ ассоциированной с ИБС, в отличие от изолированно протекающих ХОБЛ и ИБС, нарушения упруго-эластических свойств артериальной сосудистой стенки являются более выраженными, что не позволяет ей адекватно реагировать на предъявляемые воздействия, увеличивая, таким образом, частоту кардиоваскулярных осложнений при микст-патологии. Следовательно, изучение артериальной ригидности путем использования пробы с нитроглицерином значительно расширяет объективность стандартного сфигмографического обследования, что в целом дает возможность более точной индивидуальной диагностики состояния артериальной сосудистой стенки с целью профилактики кардиоваскулярных осложнений.

5.2. Функциональное состояние эндотелия периферических артерий у больных ХОБЛ при ее сочетании с ИБС

В настоящее время дисфункция эндотелия рассматривается не только как составная часть патологического процесса, но и как первич-

ный пусковой механизм практически всех заболеваний, отягощающий их дальнейшее течение [440, 515]. Ряд авторов указывает, что ригидность сосудов частично связана с эндотелиальной сосудистой дисфункцией, характеризующуюся дисбалансом между высвобождением вазоактивных веществ из эндотелия и повышением уровня эндотелина-1 [13, 36, 42].

Эндотелийзависимая (ЭДЗВ) и эндотелийнезависимая (ЭНВД) реактивность плечевой артерии была изучена у 68 пациентов ХОБЛ с ИБС (основная группа), 32 пациентов ХОБЛ (1-я группа сравнения), 20 пациентов с ИБС (2-я группа сравнения). Функцию сосудистого эндотелия исследовали неинвазивным методом, используя пробу с реактивной гиперемией для эндотелийзависимой и пробу с нитроглицерином для эндотелийнезависимой реактивности плечевой артерии по стандартной методике с помощью линейного датчика высокого разрешения на ультразвуковой системе “LODGIC400”(США).

Результаты исследования вазорегулирующей активности эндотелия на пробу с реактивной гиперемией представлены в таблице 42. Согласно полученным данным, по отношению к здоровым лицам, изменения ультразвуковых и доплерографических измерений плечевой артерии (исходного и после пробы) в группах больных характеризовались однонаправленностью: увеличивался исходный диаметр и толщина плечевой артерии, снижалась максимальная скорость кровотока и уменьшались прирост (Δ Д исх.; %) диаметра плечевой артерии в систолу и диастолу и прирост скорости кровотока (Δ исх.; МСК %) в ответ на реактивную гиперемию

При этом в основной группе, по отношению к первой и второй группам сравнения, были достоверно выше значения исходного диаметра плечевой артерии в систолу (соответственно: $p < 0,05$ и $p < 0,05$) и диастолу (соответственно: $p < 0,05$ и $p < 0,05$), толщина передней стенки плечевой артерии (соответственно: $p < 0,05$ и $p < 0,05$) и достоверно меньше максимальная скорость кровотока (соответственно: $p < 0,05$ и $p < 0,05$). Прирост диаметра плечевой артерии (Δ Д ПА исх.; %) как в систолу, так и в диастолу после пробы с реактивной гиперемией в основной группе также оказался достоверно меньшим, чем в первой группе сравнения

($p < 0,05$) и второй группе сравнения ($p < 0,05$). Достоверно меньше в основной группе был и прирост максимальной скорости кровотока в плечевой артерии как по отношению к первой группе сравнения ($p < 0,05$), так и по отношению ко второй группе сравнения ($p < 0,05$).

Таблица 42

Изменение параметров плечевой артерии и максимальной скорости кровотока после пробы с реактивной гиперемией в анализируемых группах больных (в % от исходных значений) ($M \pm m$)

Показатели	Здоровые лица (n=20)	1-я группа сравнения (n=32)	2-я группа сравнения (n=20)	Основная группа (n=68)
исходно				
Диаметр ПА в систолу, мм	3,29±0,11	3,79±0,18* $p_1 < 0,05$	3,82±0,27* $p_2 < 0,05$	4,32±0,14***
Диаметр ПА в диастолу, мм	2,97±0,14	3,52±0,09** $p_1 < 0,05$	3,57±0,11* $p_2 < 0,05$	3,84±0,07***
МСК м/с	0,73±0,05	0,61±0,02* $p_1 < 0,05$	0,59±0,03* $p_2 < 0,05$	0,52±0,02***
проба с реактивной гиперемией (Δ Д ПА, исх.%)				
Δ Д ПА в систолу, исх. (%)	+16,9±1,09	+13,5±0,77* $p_1 < 0,05$	+12,9±0,98* $p_2 < 0,05$	10,02±0,69***
Δ Д ПА в диастолу, исх. (%)	+15,8±0,98	+12,4±0,88* $p_1 < 0,05$	+11,80±0,76* $p_2 < 0,05$	9,2±0,78***
Δ МСК, исх. (%)	+62,8±4,12	+45,8±3,25* $p_1 < 0,01$	+47,5±3,14* $p_2 < 0,05$	34,7±4,2***
Толщина стенки ПА, мм	0,30±0,02	0,47±0,04** $p_1 < 0,05$	0,48±0,05** $p_2 < 0,05$	0,57±0,02***

Примечание: * – достоверные различия между показателями 1-й, 2-й групп сравнения, основной группы и здоровыми лицами (* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$); p_1 – уровень различий между показателями основной группы и 1-й группы сравнения; p_2 – уровень различий между показателями основной группы и 2-й группы сравнения.

Потокзависимая дилатация в систолу и диастолу в группах больных была статистически значимо ниже, чем у здоровых лиц, во всех наблюдаемых группах с наиболее низкими значениями в основной группе (табл. 43). При этом у больных ХОБЛ с ИБС, по отношению к группам больных с изолированным течением этих заборлеваний указанные показатели были существенно меньше.

Таблица 43

Сосудистая реактивность плечевой артерии в ходе пробы с реактивной гиперемией в анализируемых группах больных (M±m)

Показатели	Здоровые лица (n=20)	1-я группа сравнения (n=32)	2-я группа сравнения (n=20)	Основная группа (n=68)	p ₁	p ₂
Потокзависимая вазодилатация систолу, %	16,63±2,12	10,22±1,72*	9,83±1,23*	6,44±0,56***	<0,05	<0,05
Потокзависимая вазодилатация в диастолу, %	15,81±2,51	7,23±0,90**	6,80±0,96**	4,42±0,22***	<0,05	p<0,05

Примечание: * – достоверные различия между показателями 1-й, 2-й групп сравнения, основной группы и здоровыми лицами (* - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001); p₁ – уровень различий между показателями основной и 1-й группы; p₂ – уровень различий между показателями основной и 2-й группы.

С учетом трудности сравнения результатов исследования функции эндотелия в разных группах, когда у одних больных значительно возросла скорость кровотока, но при этом не происходило достоверного изменения диаметра плечевой артерии, а у других достоверно изменялся диаметр плечевой артерии, при сравнимой скорости кровотока, дополнительно был проведен расчет чувствительности плечевой артерии к изменению механического стимула-напряжения сдвига на эндотелии. Определено, что во всех группах больных чувствительность плечевой артерии к напряжению сдвига (К) на эндотелии была достоверно ниже, чем у здоровых лиц, особенно у больных ХОБЛ в сочетании с ишемической болезнью сердца (табл. 44). Наряду с этим отмечено, что показатель К у больных с сочетанной патологией был достоверно ниже, чем у пациентов с изолированными хронической обструктивной болезнью легких (p<0,05) и ишемической болезнью сердца (p<0,05).

У больных с микст-патологией установлено преобладание числа патологических ответов плечевой артерии на пробу с реактивной гиперемией в систолу (табл. 45). Адекватной реакцией принято считать вазодилатацию от 10% и выше от исходного диаметра сосуда. Меньшие значения или же парадоксальная вазоконстрикция являются патологическим ответом на данный стимул и свидетельствуют о наличии эндотелиальной дисфункции [319].

Таблица 44

**Результаты сравнительного анализа чувствительность плечевой артерии
к напряжению сдвига (К) в анализируемых группах (M±m)**

Показатели	Здоровые Лица (n=20)	1-я группа сравнения (n=32)	2-я группа сравнения (n=20)	Основная Группа (n =68)
t ₀ , дин/мм ²	0,48±0,04	0,36±0,01**	0,34±0,02**	0,27±0,02***
t ₁ , дин/мм ²	1,01±0,05	0,88±0,03*	0,86±0,02*	0,69±0,01***
Δt, дин/мм ²	0,55±0,03	0,46±0,02*	0,45±0,03*	0,36±0,03***
ΔD, мм	0,53±0,03	0,41±0,02**	0,42±0,02**	0,30±0,02***
К	0,148±0,03	0,068±0,01* p ₁ <0,05	0,066±0,01* p ₂ <0,05	0,037±0,01**

Примечание: * – достоверные различия между показателями 1-й, 2-й групп сравнения, основной группы и здоровыми лицами (* - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001); p₁ – уровень различий между показателями основной группы и 1-й группы сравнения; p₂ – уровень различий между показателями основной группы и 2-й группы сравнения.

Таблица 45

**Варианты эндотелийзависимой реакции плечевой артерии у больных ХОБЛ с ИБС
и с изолированными ХОБЛ и ИБС**

Варианты реакции плечевой артерии на пробу с реактивной гиперемией	1-я группа сравнения (n=32)	2-я группа сравнения (n=20)	Основная группа (n=68)	χ ² ₁	P ₁	χ ² ₂	P ₂
	абс.число (%)	абс.число (%)	абс.число (%)				
Нормальная (прирост более 10%)	13 (40,6)	9 (45)	12 (17,6)	4.963	0,05	4.948	0,05
Патологическая	19 (62,5)	11 (55)	56 (82,4)	4.963	0,05	4.948	0,05

Примечание: % – процентное отношение к общему числу больных в группе; χ²₁, p₁ – значение критерия альтернативного распределения показателей и уровень значимости различий между основной группой и 1-й группой сравнения; χ²₂, p₂ – значение критерия альтернативного распределения показателей и уровень значимости различий между основной группой и 2-й группой сравнения.

При анализе динамики изменения плечевой артерии в группах больных в ходе пробы с нитроглицерином установлено, что прирост диаметра (ΔD %) плечевой артерии в систолу в течение 5 минут пробы во всех группах больных был меньше, чем у здоровых лиц (табл. 46). При этом достоверные отличия, по сравнению со здоровыми лицами, были выявлены в обеих группах сравнения на третьей и четвертой минутах пробы, а в основной группе на второй, третьей, четвертой и пятой минутах. Наибольший прирост диаметра плечевой артерии во всех

группах достигался на четвертой минуте пробы. Установлено, что в основной группе значения прироста диаметра плечевой артерии в систолу в течение всей пробы были меньше, чем в первой группе сравнения, достигая существенных различий на третьей, четвертой и пятой минутах. Различия между показателями основной группы и второй группы сравнения были аналогичными.

Таблица 46

Изменение диаметра плечевой артерии (в мм) в систолу в ходе пробы с нитроглицерином (в % от исходных значений) у больных ХОБЛ сочетанной с ИБС и с изолированными ХОБЛ и ИБС ($M \pm m$)

Показатели Диаметра ПА	Здоровые лица (n=20)	1-я группа сравнения (n=32)	2-я группа сравнения (n=20)	Основная группа (n=68)
проба с нитроглицерином				
Дс, 1 мин.	3,82 ±0,17	4,21±0,10	4,16±0,11	4,42±0,20
Дс, 2 мин.	4,11±0,16	4,34±0,13	4,30±0,14	4,48±0,18
Дс, 3 мин.	4,18 ±0,09	4,45±0,09*	4,42±0,08*	4,65±0,16*
Дс, 4 мин.	4,25±0,08	4,54±0,13*	4,52±0,07*	4,72±0,16**
Дс, 5 мин.	4,22±0,16	4,52±0,06	4,48±0,17	4,70±0,17*
Δ Д ПА, исх. %				
ΔДс, 1 мин.	13,6±3,51	9,3±2,24	8,9±2,23	6,1±1,49
ΔДс, 2 мин.	16,9±3,65	12,4±2,31	11,5±2,65	8,4±2,02*
ΔДс, 3 мин.	20,6±2,46	14,8 ±1,22* p ₁ <0,05	14,2±1,17* p ₂ <0,05	9,28±2,12**
ΔДс, 4 мин.	25,1±2,2	18,7±2,1* p ₁ <0,05	17,9±1,18* p ₂ <0,05	10,9±2,4***
ΔДс, 5 мин.	23,9±2,9	16, 4±1,2* p ₁ <0,05	16,1±1,3* p ₂ <0,05	10,2±1,9*

Примечание: символом * обозначены достоверные различия между 1-й, 2-й группами сравнения, основной группой и здоровыми лицами (* - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001); p₁ – уровень различий между основной группой и 1-й группой сравнения; p₂ – уровень значимости различий между основной группой и 2-й группой сравнения.

Анализ вариантов индивидуальной ответной реакции плечевой артерии на действие нитроглицерина показал, что у пациентов с сочетанной патологией убывал процент нормального вазодилаторного ответа, и возрастало число патологических ответов как по отношению к первой группе сравнения, так и по отношению ко второй группе сравнения (табл. 47).

Таблица 47

Варианты эндотелийнезависимой реакции плечевой артерии у больных ХОБЛ с ИБС и с изолированными ХОБЛ и ИБС

Варианты реакций ПА на пробу с НТГ	1-я группа (n=32)	2-я группа (n=20)	Основная группа (n=68)	χ^2_1	p ₁	χ^2_2	p ₂
	абс.число (%)	абс.число (%)	абс.число (%)				
Нормальный (прирост более 10%)	21 (65,5)	12 (60)	16 (23,5)	14.785	0,001	7.869	0,01
Патологический	11 (34,4)	8 (40)	52 (76,5)	14.785	0,001	7.869	0,01

Примечание: % – процентное отношение к общему числу больных в группе; χ^2_1 , p₁ – значение критерия альтернативного распределения показателей и уровень значимости различий между основной группой и 1-й группой сравнения; χ^2_2 , p₂ – значение критерия альтернативного распределения показателей и уровень значимости различий между основной группой и 2-й группой сравнения.

Таким образом, при сочетании хронической обструктивной болезни легких с ишемической болезнью сердца, в отличие от этих заболеваний протекающих изолировано, эндотелиальная дисфункция выражена в большей степени, что проявляется в более высокой частоте встречаемости патологической реакции плечевой артерии на пробу как с эндотелийзависимым, так и с эндотелийнезависимым стимулом.

Нарушение реакции эндотелия на стимулы нельзя объяснить только исходным более широким диаметром плечевой артерии и нарушением способности сосудистой стенки к синтезу сосудодилатационных веществ. Более низкая эндотелийнезависимая вазодилатация в основной группе больных могла быть обусловлена взаимооттягивающими факторами. Это подтверждается более тесной прямой корреляционной связью между показателями ОФВ₁ и изменением диаметра плечевой артерии на четвертой минуте пробы в основной группе ($r=0,72$; $p<0,001$) против первой ($r=0,56$; $p<0,01$) и второй групп сравнения ($r=0,32$ ($p>0,05$)), а также обратной корреляционной взаимосвязью между изменением диаметра плечевой артерии на четвертой минуте пробы и ФНО- α в основной группе сравнения ($r=0,68$; $p<0,001$) против первой ($r=0,52$; $p<0,01$) и второй групп сравнения ($r=0,39$; $p<0,05$).

С целью изучения взаимосвязи эндотелиальной дисфункции и артериальной ригидности была проанализированы корреляции между не-

которыми параметрами, отражающими данные явления. Согласно полученным результатам, наиболее высокую достоверную прямую корреляционную зависимость во всех группах имел показатель К (чувствительность плечевой артерии к напряжению сдвига) с индексом аугментации правой плечевой артерии (R-AI), правой плече-лодыжечной (R-PWV) скоростью пульсовой волны и правым сердечно-лодыжечно сосудистым индексом жесткости (R-CAVI), более выраженную в основной группе (табл. 48).

Таблица 48

Значение коэффициента корреляции (r) между некоторыми показателями артериальной ригидности и эндотелиальной функцией в анализируемых группах

Показатели	1-я группа сравнения	2-я группа сравнения	Основная группа
	r		
R- AI, ед. с Δ Дс, % ПА на 4 мин.	0,31*	0,39*	0,518**
R-PWV м/с с Δ Дс, % ПА на 4 мин.	0,39*	0,41*	0,512**
R-CAVI, ед с Δ Дс, % ПА на 4 мин.	0,407*	0,499*	0,502**
R- AI, ед. с показателем К	0,578**	0,562**	0,749***
R-PWV м/с с показателем К	0,511**	0,514**	0,619***
R-CAVI, ед с показателем К	0,490**	0,519**	0,724***

Примечание: * – достоверность коэффициента корреляции: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$.

Прямая взаимосвязь меньшей интенсивности во всех группах была получена между индексом аугментации плечевой артерии (R-AI), R-PWV и R-CAVI и приростом диаметра (Δ Д%) плечевой артерии в систолу, причем такая взаимосвязь была более тесной в основной группе.

Итак, наше исследование показало, что повышение АР и изменения функционального состояния эндотелия – два взаимосвязанных патологических процесса, которые при совместном течении ХОБЛ и ИБС усиливаются, что является отражением механизма их взаимоотношения. Следовательно, можно предположить, что эндотелиальная дисфункция сопровождается экспрессией в большем количестве эндотелин-1 и ангиотензин-превращающих ферментов, которые, в свою очередь, приводят к вазоконстрикции и запускают процесс структурных изменений в стенках сосудов, вследствие чего артериальная ригидность повы-

шается. Вероятно, что артериальная ригидность и дисфункция эндотелия являются системным проявлением ХОБЛ.

Согласно современным представлениям, дисбаланс в системе оксиданты-антиоксиданты при ХОБЛ признается одним из основных механизмов реализации дефицита репарации на фоне повышенного повреждения тканей. Известно, что данные процессы вносят вклад в нарушение механических свойств артерий, непосредственно нарушая гликализацию молекул коллагеновых белков, приводя к дезорганизации структуры коллагена и деструктуризации и повышенному фиброзу сосудистой стенки [306, 468, 536].

С целью уточнения вклада свободнорадикальных процессов в процесс ремоделирования сосудистой стенки нами были изучены особенности состояния оксидантно-антиоксидантной системы у 68 пациентов ХОБЛ сочетанной с ИБС (основная группа), 30 пациентов с ХОБЛ (1-я группа сравнения), 20 больных с ИБС (2-я группа сравнения). Анализировали содержание диеновых конъюгат (ДК), гидроперекисных липидов (ГП), малонового альдегида, церулоплазмينا (ЦП), витамина Е и индекс пероксидации, отражающий баланс системы оксиданты-антиоксиданты.

Результаты проведенного исследования показали, что изменения в системе «Оксиданты» у больных, по отношению к здоровым лицам, носили однонаправленный характер – активация, более значимая в основной группе (табл. 49). В системе «Антиоксиданты» однонаправленность изменений (угнетение) прослеживалась только при изолированной хронической обструктивной болезни легких и при ХОБЛ в сочетании с ишемической болезнью сердца. Отмечено, что в основной группе, по отношению к первой группе сравнения, были достоверно значимо выше уровни гидроперекисных липидов ($p < 0,05$), малонового альдегида ($p < 0,01$), индекса пероксидации ($p < 0,05$), а также ниже уровни церулоплазмينا ($p < 0,05$) и витамина Е ($p < 0,05$). По отношению ко второй группе сравнения, в основной группе различия были выражены в большей степени, что указывает на ведущую роль ХОБЛ в формировании дисбаланса в системе оксиданты-антиоксиданты при ее совместном течении с ИБС.

Таблица 49

Показатели продуктов системы «Оксиданты-антиоксиданты» в плазме крови у больных ХОБЛ с ИБС и с изолированными ХОБЛ и ИБС (M±m)

Показатели	Здоровые лица (n=20)	1 группа сравнения (n=30)	2-я группа сравнения (n=20)	Основная группа (n=68)
Витамин Е (мг/100мл)	42,52±1,43	34,41±2,09**	38,24±1,17	28,72±1,43***#▲
Церулоплазмин (мг/100мл)	38,34±3,12	32,18±1,06	48,28±2,32	26,43±2,17***#▲
Диеновые конъюгаты (нмоль/мл)	19,08±1,81	27,71±2,05**	22,63±1,97	33,26±2,16***▲
Гидроперекисные липиды (нмоль/мл)	18,91±1,15	24,56±1,07**	22,32±1,04	28,56±1,03***#▲
Малоновый диальдегид (нмоль/мл)	2,17±0,16	5,12±1,16*	3,85±0,82*	6,34±0,42***##▲
ИП (ДК+ГЛ+МДА/ЦП), ед.	1,07±0,11	1,82±0,21**	1,04±0,06	2,38±0,13***#▲

Примечание: * – достоверные различия между показателями 1-й, 2-й групп сравнения, основной группы и здоровыми лицами (* – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$); # – достоверные различия между показателями основной группы и 1-й группы сравнения (# – $p<0,05$; ## – $p<0,01$); ▲ – достоверные различия между показателями основной группы и 2-й группы (▲ – $p<0,01$).

Отсутствие статистически значимых различий по содержанию диеновых конъюгатов и умеренные различия по содержанию гидроперекисных липидов и малонового альдегида между первой группой сравнения и основной группой объясняются тем, что по мере прогрессирования ХОБЛ происходит более существенная патоморфологическая перестройка структуры лёгочной ткани, вследствие чего нормальная альвеолярная ткань замещается фиброзной. Это значительно сокращает площадь газообмена и приводит к уменьшению выделения продуктов перекисного окисления липидов как первичных, так и вторичных.

Накопление в крови продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) ассоциировалось с повышением артериальной ригидности сосудистой стенки во всех группах больных, более выраженным при совместном течении ХОБЛ и ИБС. Подтверждением этому является выявленная более тесная обратная корреляционная взаимосвязь между индексом аугментации (R-AI) и индексом пероксидации в основной группе ($r=-0,46$; $p<0,01$) против первой ($r=-0,36$; $p<0,05$) и второй ($r=-0,21$; $p>0,05$) групп сравнения, а также более тесная прямая зависимость

между индексом R-CAVI и индексом пероксидации в основной группе ($r=0,69$; $p<0,001$) против первой ($r=0,42$; $p<0,01$) и второй ($r=0,32$; $p<0,05$) групп сравнения.

Таким образом, более значительные изменения в системе «перекисное окисление липидов-антиоксидантная защита» в основной группе свидетельствуют о том, что при коморбидном течении ХОБЛ и ИБС, в отличие от изолированно протекающих ХОБЛ и ИБС, развивается более выраженный сдвиг равновесия в сторону прооксидантов. Интенсификация процессов липопероксидации и истощение ферментов антиоксидантной системы способствуют повышению артериальной ригидности и нарушению функциональной активности сосудистого эндотелия, более выраженному при совместном течении ХОБЛ и ИБС, что необходимо учитывать при лечении данной категории больных.

5.3. Влияние системного хронического воспаления на артериальную ригидность и функцию сосудистого эндотелия периферических артерий при сочетанном течении ХОБЛ и ИБС

В соответствии с современными представлениями, в патогенезе повреждения сосудистой стенки при ХОБЛ особая роль принадлежит системному воспалению [275, 308, 318].

С целью изучения вклада системного воспаления на состояние сосудистой стенки нами была проанализирована взаимосвязь основных показателей, характеризующих артериальную ригидность, с избранными показателями системного воспаления при ХОБЛ с ИБС (основная группа), ХОБЛ (1-я группа сравнения) и ИБС (2-я группа сравнения). Согласно полученным данным, во всех группах больных индекс аугментации R-AI обратно коррелировал с фактором некроза опухоли- α и С-реактивным белком, при этом более тесно в основной группе.

Индекс сосудистой жесткости R-CAVI имел прямую взаимосвязь с фактором некроза опухоли, более выраженную в основной группе (табл. 50). Это свидетельствует о том, что медиаторы системного воспаления являются составной частью патологического процесса, усиливающей структурно-функциональные изменения сосудов, как одного из главных факторов прогрессирования кардиоваскулярной патологии.

Таблица 50

Значение коэффициента корреляции (r) между некоторыми показателями системного воспаления и артериальной ригидности у больных ХОБЛ с ИБС и с изолированными ХОБЛ и ИБС

Показатели	1-я группа Сравнения	2-я группа сравнения	Основная Группа
	r		
R- AI, ед. с ФНО (пг/л)	-0,41*	-0,39*	-0,478**
R-PWV м/с с ФНО (пг/л)	0,23	0,14	0,312*
R-CAVI, ед с ФНО (пг/л)	0,309*	0,16	0,412**
R- AI, ед. с фибриногеном	-0,18	-0,20	-0,27
R-PWV м/с с фибриногеном	0,16	0,19	0,26
R-CAVI, ед с фибриногеном	0,22	0,11	0,25
R- AI, ед. с СРБ	-0,312*	-0,304*	-0,56**
R-PWV м/с с с СРБ	0,11	0,18	0,25
R-CAVI, ед с с СРБ	0,13	0,25	0,32*

Примечание: * – достоверность коэффициента корреляции в группах (* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$).

Однако в некоторых исследованиях не установлено зависимости артериальной ригидности от курения, возраста, бронхиальной проходимости и системного воспаления (D.A. McAllister, J. D. MacLau, N.L. Mills et al., 2007).

Таким образом, при коморбидной ХОБЛ и ИБС, в отличие от изолированных ХОБЛ и ИБС, ремоделированием сосудистого русла (аорты и региональных артерий) более выраженное и связано с прогрессированием, как основного заболевания, так и сопутствующей патологии, что является итогом их отрицательного взаимовлияния на сосудистую стенку. Повышение артериальной ригидности тесно ассоциируется с гипоксемией, вентиляционными нарушениями, системным воспалением, оксидативным стрессом, эндотелиальной дисфункцией, что указывает на патогенетическое значение данных факторов в формировании избыточной сосудистой жесткости.

Сочетание ХОБЛ и ИБС можно рассматривать как самостоятельный фактор риска, ускоряющий сосудистое ремоделирование, способствующий развитию и прогрессированию ИБС, изменению ее клинического течения, о чем свидетельствуют выявленные в ходе нашего иссле-

дования высокая частота встречаемости безболевого ишемии миокарда и атипичного течения стабильной стенокардии при данной микст-патологии.

В последние годы произошла переоценка ключевых положений патогенеза атеросклероза и коронарной болезни сердца с позиций развития иммунного воспаления в сосудистой стенке и признано, что воспалительные цитокины являются маркерами атеросклеротического риска, риска развития острых сердечно-сосудистых событий у больных с коронарной болезнью сердца [162, 486, 531].

С целью изучения возможностей математического прогнозирования повышения индекса сосудистой жесткости (R-CAVI), который является важнейшей характеристикой артериальной ригидности, была создана когорта из 78 больных ХОБЛ сочетанной с ИБС, у которых анализировался уровень содержания в плазме крови цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-4) и С-реактивного белка. Продолжительность наблюдения составила 12 месяцев. В ходе мониторинга из исходной когорты выделилось две подгруппы больных: 1-я подгруппа (n=35) с нормальным значением индекса CAVI (менее 9 ед.) и 2-я подгруппа (n=43) с повышенным значением индекса CAVI (более 9 ед.).

Согласно полученным данным, у пациентов с повышенным значением сосудистого индекса жесткости CAVI показатели системного воспаления оказались выше, чем у пациентов с его нормальным значением (табл. 51). Более значимые достоверные различия были установлены по уровню содержания ФНО- α (p<0,001), СРБ (p<0,001) и ИЛ-4 (p<0,01).

Таблица 51

Показатели системного воспаления и интерлейкина-4 в зависимости от значения индекса сосудистой жесткости R-CAVI в течение 12 месячного наблюдения у больных ХОБЛ с ИБС

Подгруппы	Показатели (M \pm m)				
	ФНО- α , пг/л	ИЛ-6 пг/л	ИЛ-8 пг/л	ИЛ-4 пг/л	СРБ, мг/л
1-я подгруппа (n=35) (R-CAVI менее 9ед.)	1,82 \pm 0,16 p<0,001	4,8 \pm 0,16 p<0,05	14,6 \pm 0,26 p<0,05	4,68 \pm 0,13 p<0,01	2,19 \pm 0,11 p<0,001
2-я подгруппа (n=43) (R-CAVI более 9 ед.)	3,52 \pm 0,48	5,4 \pm 0,19	15,4 \pm 0,28	4,10 \pm 0,17	3,12 \pm 0,14

Примечание: p- уровень различий показателей между показателями 1-й и 2-й подгруппы.

Проведенный дискриминантный анализ исходного состояния изучаемых показателей в выделенных подгруппах показал, что разделение больных с повышенным значением индекса R-SAVI и с его нормальным значением осуществляется по формуле:

$$D=1,42x(\text{ФНО-}\alpha) + 0,78x(\text{СРБ}) - 0,534x(\text{ИЛ-4}),$$

где ФНО- α – фактор некроза опухоли- α , СРБ – С-реактивный белок, ИЛ-4 – интерлейкин 4, D – дискриминантная функция, граничное значение которой 4,82. Повышение сосудистого индекса жесткости R-SAVI в течение года прогнозируется при D равной или больше граничного значения 4,82, а при D меньше граничного значения повышение индекса SAVI не прогнозируется. Вероятность ошибочной классификации у больных 1-й подгруппы составляет 11,9%, у 2-й подгруппы 19,8%. Вероятность различия выборок равна 78,6%.

Выведенное дискриминантное уравнение может служить математической моделью прогнозирования повышения индекса сосудистой жесткости SAVI у больных с сочетанной патологией с учетом маркеров системного воспаления и явиться основой для дифференцированного вмешательства с целью профилактики кардиоваскулярных осложнений.

ОСОБЕННОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА ПРИ КОМОРБИДНОМ ТЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

В настоящее время значительно расширены представления о механизмах поражения сердечно-сосудистой системы при хронической обструктивной болезни легких, которые базируются на системных проявлениях заболевания [4, 9, 475]. Согласно современным представлениям, проградцентный характер этого заболевания неминуемо приводит к ремоделированию легочных сосудов и сердца, появлению легочной гипертензии, хронического легочного сердца и легочно-сердечной недостаточности [370, 427, 457, 466]. В ряде работ показано, что гипоксия, оксидативный стресс, системное воспаление, повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и др. приводят к повреждению кардиомиоцитов, эндотелиоцитов, молекул эластического каркаса сердца и сосудов путем включения процессов патологического ремоделирования и фиброза [268, 297].

Имеются данные о взаимосвязи повышения ригидности легочной артерии с повышением преднагрузки на правый желудочек. При совместном течении хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца к структурно-функциональным изменениям сердца, вызванным непосредственно бронхолегочной патологией, присоединяются изменения, обусловленные ишемией сердца [54, 61, 267]. Однако до сих пор нет единого мнения по поводу характера этих изменений при такой микст-патологии, а имеющиеся данные весьма противоречивы.

Это свидетельствует о перспективности дальнейшего изучения особенностей сердечного ремоделирования и у данного контингента больных, что может быть важно для своевременной диагностики пато-

логии кровообращения, ранней профилактики кардиоваскулярных осложнений, определения прогноза и выбора адекватной терапии.

С целью изучения общности и различия сердечного ремоделирования, внутрисердечной, легочной и центральной гемодинамики нами были изучены основные показатели доплер-эхокардиографии у 136 больных ХОБЛ сочетанной с ИБС (основная группа), 56 больных ХОБЛ (1-я группа сравнения), 60 пациентов с ишемической болезнью сердца (2-я группа сравнения).

Анализировались размер правого и левого предсердия (ПП и ЛП), конечно-систолический и конечно-диастолический размеры полости правого и левого желудочка (КСР ПЖ, КДР ПЖ, КСР ЛЖ, КДР ЛЖ), конечно-диастолический и конечно-систолический объемы полости правого желудочка (КДО ПЖ и КСО ПЖ) и левого желудочка (КДО ЛЖ и КСО ЛЖ), работа правого желудочка (РПЖ), скорость переднезаднего укорочения ($\% \Delta S$) правого и левого желудочков, миокардиальный стресс (МС) правого и левого желудочков, индекс массы миокарда левого желудочка (ИММ ЛЖ), толщина передней стенки правого желудочка (ТПС), толщина межпредсердной перегородки (ТМЖП) левого желудочка, толщина задней стенки (ТЗС) левого желудочка, время изоволюметрического расслабления (ВИВР) правого и левого желудочков, максимальная скорость кровотока в фазу раннего диастолического наполнения правого (Епж) и левого желудочка (Елж), максимальная скорость кровотока во время систолы предсердий в фазу позднего диастолического наполнения правого (Апж) и левого желудочка (Алж), отношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения желудочков Е/А, фракция выброса (ФВ), ударный индекс (УИ), систолический индекс (СИ) правого и левого желудочков, среднее давление в легочной артерии (СрДЛА), максимальная скорость кровотока в легочной артерии (МСК ЛА), общее легочное сосудистое сопротивление (ОЛСС), общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) по общепринятым методикам [99, 220, 343].

В ходе проведенного исследования было установлено, что процессы сердечного ремоделирования, изменения внутрисердечной, легочной и центральной гемодинамики в группах больных, по отношению к здо-

ровым лицам, были направлены, преимущественно, в сторону гипертрофии правых и левых отделов сердца, нарушения систолической и диастолической функции правого и левого желудочков, перестройки центральной гемодинамики и формирования легочной гипертензии. Однако такие изменения были более выраженные у пациентов с сочетанной патологией.

Результаты исследования морфометрических параметров и внутрисердечной гемодинамики правых отделов сердца представлены в таблице 52.

Таблица 52

Результаты сравнительного анализа морфометрических и функциональных показателей правых отделов сердца у больных ХОБЛ с ИБС и с изолированным течением ХОБЛ и ИБС ($M \pm m$)

Показатели	Здоровые лица (n=20)	1-я группа сравнения (n=56)	2-я группа сравнения (n=60)	Основная группа (n=136)	P ₁	P ₂
ПП, см	2,82±0,06	3,14±0,07 **	2,88±0,05	3,41±0,05 #	<0,05	<0,001
КДР ПЖ, см	1,83±0,04	2,02±0,03**	1,92±0,04	2,17±0,05 #	<0,05	<0,001
КСР ПЖ, см	1,23±0,03	1,39±0,05 **	1,27±0,04	1,47±0,03#	<0,05	<0,001
КДО ПЖ, мл	112,9±3,9	124,6±2,62**	114,4±2,7	134,9±2,78#	<0,05	<0,001
КСО, мл	43,4±2,46	60,8±2,57#	50,9±3,02	68,9±3,07#	<0,05	<0,001
ТПС ПЖ, см	0,29±0,02	0,37±0,03**	0,34±0,03	0,45±0,02 #	<0,05	<0,001
ИОТ ПЖ	0,19±0,02	0,17±0,01	0,18±0,01	0,23±0,02	>0,05	>0,05
МС ПЖ, дин/см ²	1,78±0,11	6,28±0,78 #	2,26±0,14*	10,52±1,14#	<0,01	<0,001
%ΔS%	33,62±2,09	28,56±2,68	33,12±1,22	27,42±2,11	>0,05	>0,05
РПЖ, кг м/мин	536,84±35,8	912,2±22,6#	552,84±35,8	1139,2±61,9 #	<0,01	<0,001
ФВ ПЖ%	64,6±1,32	63,2±1,29	64,26±1,32	59,8±2,1	>0,05	>0,05
ВИВР м/с	61,86±1,69	116,3±2,7 #	66,98±2,09	122,6±1,32 #	<0,05	<0,001
Е/А тк	1,54±0,04	1,18±0,01 #	1,48±0,03	1,13±0,02 #	<0,05	<0,001

Примечание: * и # – достоверные различия между группами сравнения, основной группой и здоровыми лицами (** – p<0,01; # – p<0,001); p₁ – уровень значимости различий между показателями основной и 1-й группы; p₂ – уровень значимости различий между показателями основной группы и 2-й группы сравнения.

Согласно полученным данным, по отношению к здоровым лицам, изменения правых отделов сердца у пациентов с ХОБЛ, сочетанной с ИБС, в целом, были схожими с показателями в группе больных ХОБЛ и отличались от показателей второй группы сравнения (с ИБС). Так, в

первой группе сравнения размер правого предсердия увеличился до $3,14 \pm 0,07$ см; ($p < 0,01$), конечно-диастолический размер полости правого желудочка – до $2,02 \pm 0,03$ ($p < 0,01$), конечно-систолический размер полости правого желудочка – до $1,39 \pm 0,05$ см ($p < 0,01$), конечно-диастолический объем полости правого желудочка – до $124,6 \pm 2,62$ мл ($p < 0,01$), конечно-систолический объем полости правого желудочка – до $60,8 \pm 2,57$ ($p < 0,001$). Следует отметить, что величины конечно-диастолического и конечно-систолического размеров правого желудочка у больных первой группы сравнения не превышали пределы нормы (соответственно: до 22 мм и 15 мм). Во второй группе сравнения отмечена только тенденция к увеличению данных показателей.

В основной группе, по отношению к здоровым лицам, в отличие от групп сравнения, увеличение размеров правого предсердия, линейных и объемных показателей правого желудочка были более существенные. При этом во всех группах увеличение линейных и объемных показателей правого желудочка не сопровождалось достоверным увеличением ИОТ правого желудочка и скорости переднезаднего укорочения правого желудочка $\% \Delta S$, что указывало на преимущественно компенсаторный характер такого увеличения.

Во всех группах, по сравнению со здоровыми лицами, отмечено достоверное увеличение миокардиального стресса правого желудочка, что указывало на увеличение внутримышечного напряжения в этом отделе сердца, достигая в основной группе максимальных значений ($10,52 \pm 1,14$ дин/см²; $p < 0,001$). По изучаемым показателям были установлены достоверные различия между основной группой и обеими группами сравнения, причем такие различия были более существенные по отношению ко второй группе сравнения.

Повышение нагрузки на правый желудочек у пациентов основной группы и первой группы сравнения, в целом, сопровождалось достоверным, но не превышающим предел нормальных значений (до 5 мм) увеличением толщины стенок правого желудочка (соответственно: до $0,45 \pm 0,02$; $p < 0,001$ и до $0,39 \pm 0,03$ см ($p < 0,01$) и работы правого желудочка (соответственно: до $1139,2 \pm 61,9$ кг м/мин; $p < 0,001$ и до $912,2 \pm 22,6$ кг м/мин ($p < 0,001$). Во второй группе отмечалась только тенденция к

увеличению данных показателей. Отмечено, что в основной группе толщина стенок и работа правого желудочка были больше чем в первой группе сравнения ($p < 0,05$) и второй группе сравнения ($p < 0,001$). Во всех группах фракция выброса правого желудочка была несколько ниже, чем у здоровых лиц, особенно это касалось основной группы. Между анализируемыми группами больных фракция выброса существенно не отличалась.

Гипертрофия правого желудочка была выявлена у 60 (44,1%) больных основной группы и у 15 (26,8%) больных первой группы сравнения ($\chi^2 = 4,304$; $p < 0,05$), во второй группе сравнения таких пациентов не было. Так же было отмечено, что только в основной группе у 11 (8,1%) больных значения конечно-диастолического и конечно-систолического размеров правого желудочка превышали предел нормы (более 22 и 15 мм соответственно) и у трех (3,6%) больных фракция выброса правого желудочка была ниже нормальных значений (менее 65%). Выявленное снижение фракции выброса правого желудочка могло быть обусловлено повышением ригидности миокарда.

Перестройка транскупидального кровотока (по показателям времени изоволюметрического расслабления и отношению максимальных скоростей раннего и позднего наполнения транскупидального кровотока (E/Атк)) во всех группах больных, по сравнению со здоровыми лицами, была направлена в сторону снижения диастолической функции правого желудочка, более существенной в основной группе (табл. 53). При этом, в основной группе значение времени изоволюметрического расслабления было существенно выше ($p < 0,05$), а отношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения ниже ($p < 0,05$), чем в первой группе сравнения. По отношению ко второй группе сравнения различия по данным показателям были более существенными ($p < 0,001$).

При детальном анализе типов диастолической дисфункции (ДД) правого желудочка было установлено (рис. 17), что как у пациентов основной группы, так и первой группы сравнения преобладал I тип диастолической дисфункции (замедленная релаксация – пик позднего наполнения выше пика раннего наполнения правого желудочка).

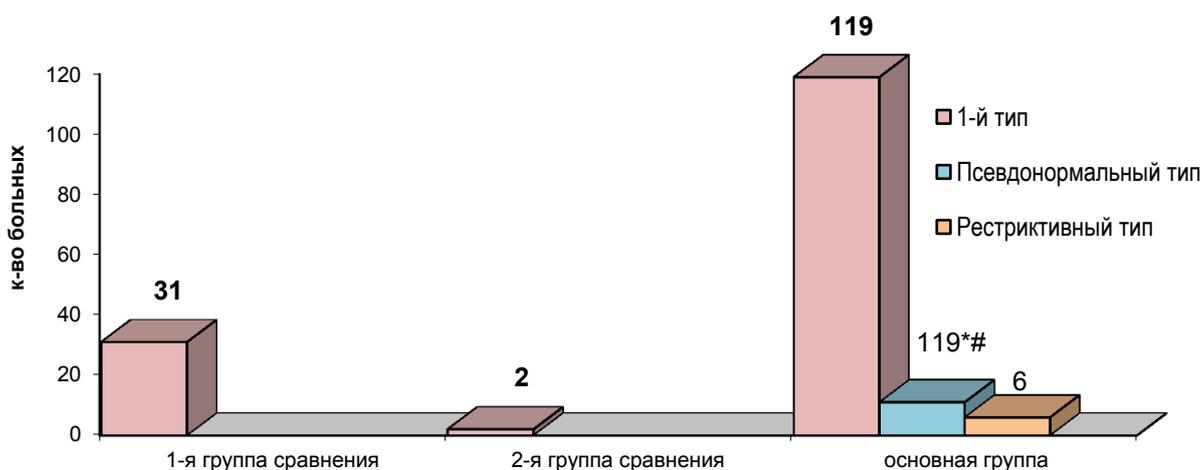


Рис. 19. Типы диастолической дисфункции правого желудочка у больных ХОБЛ с ИБС и с изолированным течением ХОБЛ и ИБС (* – достоверные различия между основной группой и 1-й группой сравнения (* - $p < 0,001$); # – достоверные различия между основной группой и 2-й группой сравнения (# - $p < 0,001$)).

Наряду с этим в основной группе у 11 (8,1%) пациентов отмечался «псевдонормальный» тип (пик Епж > пика Апж) и у 6 (4,4%) пациентов – рестриктивный (ограничительный) тип (пик Епж > пика Апж). Это свидетельствовало о существенном перераспределении в правом желудочке диастолического кровотока в пользу ранней фазы диастолы, увеличении конечно-диастолического давления и предсердно-желудочкового градиента давления во время фазы быстрого наполнения правого желудочка.

Было отмечено, что в основной группе частота встречаемости I типа диастолической дисфункции правого желудочка была достоверно выше, чем в первой ($\chi^2=22.136$; $p < 0,001$) и второй ($\chi^2=121.310$; $p < 0,001$) группах сравнения, а также отмечалась тенденция к увеличению частоты встречаемости пациентов с рестриктивным и «псевдонормальным» типами диастолической дисфункции правого желудочка. Все это указывает на более сложную перестройку транстрикуспидального кровотока и большее ухудшение сократительной способности миокарда правого желудочка у пациентов с сочетанной патологией.

При сочетанной патологии в большей степени нарушалась и гемодинамика малого круга кровообращения. Об этом свидетельствуют более высокие значения СрДЛА, максимальной скорости кровотока ле-

точной артерии и общее легочное сосудистое сопротивление у пациентов основной группы, по сравнению с группами сравнения (табл. 53)

Таблица 53

Результаты сравнения уровня среднего давления в легочном стволе, минутной скорости кровотока в легочной артерии и общего легочного сосудистого сопротивления в анализируемых группах в покое по данным эхо-доплерокардиографии ($M \pm m$)

Показатели	Здоровые лица (n=20)	1-я группа сравнения (n=56)	2-я группа сравнения (n=60)	Основная группа (n=136)	P ₁	P ₂
СрДЛА, мм рт.ст.	11,8±1,37	17,27±1,02**	13,27±1,12	21,81±1,27***	<0,05	<0,001
МСК ЛА, м/с	0,74±0,04	0,84±0,02*	0,78±0,04	0,96±0,05**	<0,05	<0,01
ОЛСС, дин×с×см ⁻⁵	175,2±17,6	258,9±11,4**	202,48±13,2	328,4±12,3***	<0,01	<0,001

Примечание: * – достоверные различия между показателями групп сравнения, основной группы и здоровыми лицами (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$); p_1 – уровень значимости различий между показателями основной и 1-й группы сравнения; p_2 – уровень значимости различий между показателями основной и 2-й группы сравнения.

Легочная гипертензия была выявлена в первой группе у 13 (23,2%) пациентов, в основной группе – у 58 (42,6%) ($\chi^2=5.621$; $p=0,018$). Во второй группе сравнения таких пациентов не выявлено. Критерием наличия легочной гипертензии считали повышение СрДЛА в условиях покоя выше 20 мм. рт. ст, при норме не выше 16 мм рт. ст. [200]. Таким образом, хроническое легочное сердце при сочетанной патологии встречалось в 1,8 раза чаще, чем при изолированном течении хронической обструктивной болезни легких ($p < 0,01$).

Изучение корреляционных взаимосвязей выявило прямую достоверную зависимость между уровнем СрДЛА и толщиной стенки правого желудочка в основной группе ($r=0,62$; $p < 0,01$) и первой группе сравнения ($r=0,29$; $p < 0,05$), между показателем E/Атк с ОФВ₁ в первой группе сравнения ($r=0,36$; $p < 0,05$) и основной группе ($r=0,45$; $p < 0,01$). Была также установлена обратная достоверная корреляционная зависимость между уровнем СрДЛА и ОФВ₁ в основной группе ($r=-0,47$; $p < 0,01$) и первой группе сравнения ($r=-0,34$; $p < 0,05$), между показателем E/Атк и уровнем СрДЛА в первой группе сравнения ($r=-0,35$; $p < 0,05$) и основной группе ($r=-0,41$; $p < 0,01$) и между показателем E/Атк и толщиной стенки

правого желудочка в первой группе сравнения ($r=-0,42$, $p<0,05$) и основной группе ($r=-0,46$, $p<0,01$). Во второй группе сравнения была установлена достоверная слабая обратная взаимосвязь между уровнем СрДЛА и показателем E/Атк ($r=-0,29$; $p<0,05$).

Следовательно, на структурно-функциональное состояние правых отделов сердца и легочную гемодинамику как при изолированном течении ХОБЛ, так и при сочетанном течении хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца, прежде всего, оказывает влияние легочная патология и степень бронхиальной обструкции.

Выявленные в нашем исследовании увеличение частоты встречаемости при сочетанной патологии пациентов с гипертрофией и диастолической дисфункцией правого желудочка, а также появление пациентов с дилатацией правого желудочка, рестриктивным и «псевдонормальным» типами диастолической дисфункции, снижением фракции выброса правого желудочка, позволяют говорить о том, что при сочетании ХОБЛ с ишемической болезнью сердца происходит более сложная структурная перестройка правых отделов сердца, внутрисердечной и легочной гемодинамики. Это доказывает, что сердечная патология вносит свой негативный вклад в течение ХОБЛ, усиливая процессы ремоделирования правых отделов сердца, и отягощает течение коморбидной патологии.

У всех исследуемых больных левые отделы сердца также претерпевали изменения, более выраженные при сочетанной патологии (табл. 54). Сравнительный анализ состояния левых отделов сердца, внутрисердечной и центральной гемодинамики показал схожесть их изменений при ХОБЛ сочетанной с ишемической болезнью сердца (основная группа) и изолированной ишемией (2-я группа сравнения), в то время как по отношению к изолированной ХОБЛ (1-я группа сравнения) имелись более существенные различия.

Было также отмечено, что у 6 (4,4%) больных основной группы имелась дилатация левого желудочка и у 23 (16,9%) пациентов толщина задней стенки левого желудочка превышала верхнюю границу нормы (до 11 мм), хотя по отношению к группам сравнения это было недостоверно.

Таблица 54

Результаты сравнительного анализа морфометрических и функциональных показателей левых отделов сердца у больных ХОБЛ сочетанной с ИБС и с изолированно протекающими ХОБЛ и ИБС (M±m)

Показатели	Здоровые лица (n=20)	1-я группа сравнения (n=56)	2-я группа сравнения (n=60)	Основная группа (n=136)	p ₁	p ₂
ЛП, см	2,96±0,04	3,09±0,03*	3,11±0,04**	3,28±0,09**	<0,05	>0,05
ТМЖП, см	0,73±0,03	0,88±0,02*	0,98±0,04#	1,03±0,04#	<0,01	>0,05
ТЗС ЛЖ, см	0,86±0,02	0,94±0,03*	0,98±0,03**	1,07±0,02#	<0,01	<0,05
ИОТ ЛЖ	0,38±0,02	0,39±0,03	0,40±0,01	0,45±0,03	>0,05	>0,05
ИММ ЛЖ, г/м ²	72,90±3,54	87,67±2,34**	92,31±2,13#	98,9±2,75#	<0,01	<0,05
КДР ЛЖ, см	4,51±0,07	4,72±0,08	4,87±0,10**	5,21±0,09#	<0,01	<0,05
КСР ЛЖ, см	2,86±0,04	3,03±0,07	3,12±0,04*	3,31±0,06#	<0,01	<0,05
КДО ЛЖ, мл	116,6±2,76	118,6±3,09	126,9±2,09**	134,8±3,21#	<0,01	<0,05
КСО ЛЖ, мл	46,35±1,89	50,3±1,87	53,2±2,09*	62,2±2,14#	<0,001	<0,01
ФВ ЛЖ, %	65,14±3,24	64,4±2,12	62,45±1,32	58,2±2,1	>0,05	>0,05
МС ЛЖ, дин/см ²	116,23±4,4	148,9±8,25**	174,9±3,49#	212,4±12,7#	<0,01	<0,05
ИС	0,55±0,01	0,59±0,02	0,60±0,01*	0,63±0,03*	>0,05	>0,05
ВИВР	76,42±2,32	89,52±3,2	102,83 ± 3,4#	121,61±2,36#	<0,001	<0,001
Е/Амк	1,59±0,04	1,42±0,05*	1,38 ± 0,03#	1,22±0,03#	<0,001	<0,001
ОПСС, дин×с×см ⁻⁵	1281±29,32	1382,2±37,83*	1432,1±32,6**	1578,24±37,6#	<0,01	<0,05

Примечание: символами * и # - обозначены достоверные различия между 1-й, 2-й группами сравнения, основной группой и здоровыми лицами (* - p<0,05; ** - p<0,01; # - p<0,001), p₁ - уровень значимости различий между показателями основной группы и 1-й группы сравнения; p₂ - уровень значимости различий между показателями основной группы и 2-й группы сравнения.

Во всех группах больных, по сравнению со здоровыми лицами, выявлено увеличение миокардиального стресса левого желудочка и индекса сферичности левого желудочка, которые в основной группе были максимальными. При этом значение миокардиального стресса левого желудочка в основной группе было достоверно выше, чем в первой и второй группах сравнения (соответственно: p<0,01 и p<0,05), что свидетельствовало о большем увеличении внутримyoкардиального напряжения у пациентов с сочетанной патологией и начинающихся изменениях геометрии левого желудочка к сферической форме, менее выгодной.

Известно, что увеличение внутримиокардиального напряжения является важнейшим фактором, инициирующим активацию тканевых нейрогормональных систем и выработку эффекторов, воздействующих на структуру и функцию органов и тканей и «запускающих» длительный процесс структурно-функционального ремоделирования сердца (J.N. Cohn, 2006; J.J. Mercadier et. al., 2007).

Как видно из рисунка 20 геометрическая адаптация левого желудочка в основной группе, по отношению к первой группе сравнения, была достоверно чаще представлена концентрическим ремоделированием ($\chi^2=13.608$; $p<0,001$) и концентрической гипертрофией ($\chi^2=6.695$; $p<0,01$), а по отношению ко второй группе сравнения – достоверно чаще концентрическим ремоделированием ($\chi^2=3.990$; $p<0,05$). По отношению к обеим группам сравнения, в основной группе отмечалась тенденция к увеличению частоты встречаемости пациентов с эксцентрической гипертрофией левого желудочка. Известно, что эксцентрический тип гипертрофии левого желудочка носит дезадаптивный характер и не способен нормализовать возрастающую нагрузку на миокард левого желудочка, что свидетельствует о более агрессивном течении процессов сердечного ремоделирования при совместном течении ХОБЛ и ИБС (J.N. Cohn, 2006).

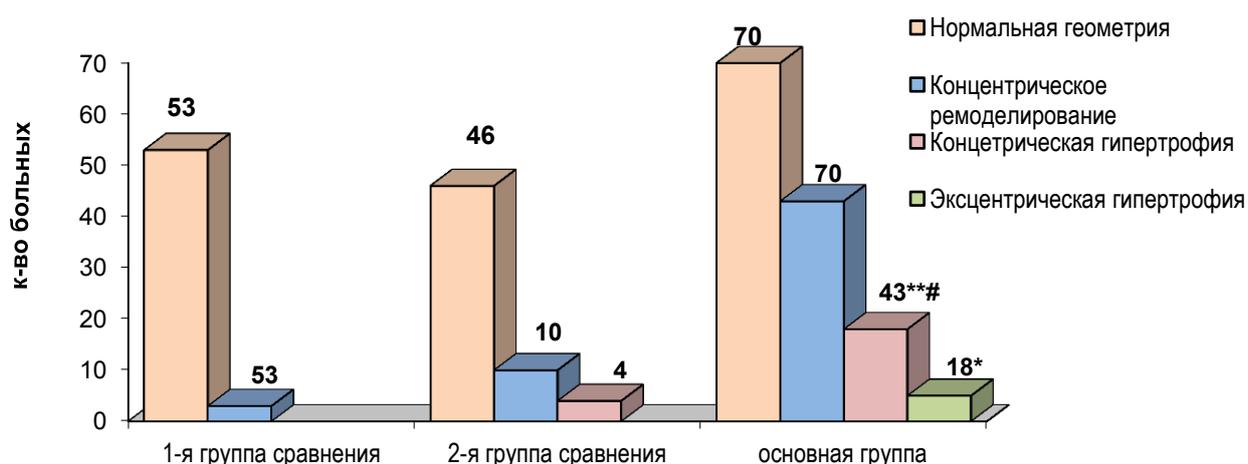


Рис. 20. Типы геометрии левого желудочка у больных ХОБЛ с ИБС и с изолированными ХОБЛ и ИБС. Символом * обозначены достоверные различия между основной группой и 1-й группой (* - $p<0,01$; ** - $p<0,001$); символом # - обозначены достоверные различия между основной группой и 2-й группой (# - $p<0,05$).

При оценке показателей, характеризующих трансмитральный кровоток, было установлено, что во всех группах больных, по сравнению со здоровыми лицами, происходило увеличение времени изоволюметрического расслабления и уменьшение показателя $E/A_{мк}$ за счет снижения максимальной скорости кровотока в фазу раннего наполнения левого желудочка ($E_{лж}$), и увеличение максимальной скорости кровотока в позднюю диастолу ($A_{лж}$), более выраженное при сочетанной патологии. При этом, в основной группе значение времени изоволюметрического расслабления было достоверно больше, чем в первой (соответственно: $121,61 \pm 2,36$ и $89,52 \pm 3,2$ м/с; $p < 0,001$) и второй (соответственно: $121,61 \pm 2,36$ и $102,83 \pm 3,4$ м/с; $p < 0,001$) группах сравнения. Достоверно ниже, чем в первой и второй группах сравнения в данной группе было значение $E/A_{мк}$ (соответственно: $p < 0,001$ и $p < 0,001$).

Установлено, что в основной группе I тип диастолической дисфункции левого желудочка (тип замедленной релаксации (пик $A_{лж} >$ пика $E_{лж}$) встречался достоверно чаще, чем в первой ($\chi^2 = 73,875$; $p < 0,001$) и второй ($\chi^2 = 58,81$; $p < 0,001$) группах сравнения, и отмечалась тенденция к увеличению частоты встречаемости пациентов с «псевдонормальным» и рестриктивным типом диастолической дисфункции левого желудочка (рис. 21).

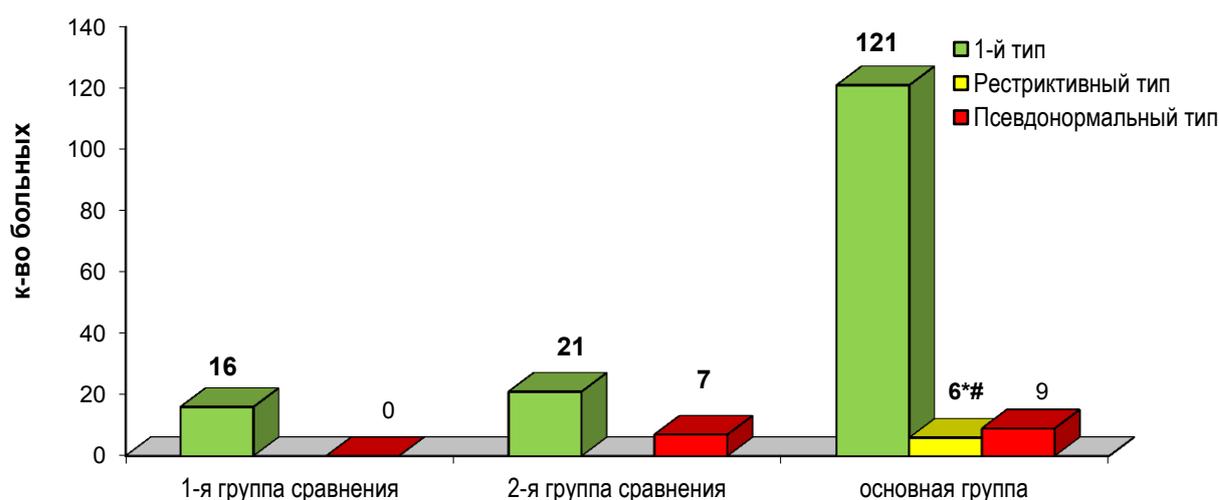


Рис. 21. Типы диастолической дисфункции левого желудочка у больных ХОБЛ с ИБС и с изолированными ХОБЛ и ИБС (* – достоверные различия между основной группой и 1-й группой сравнения (* - $p < 0,001$); # – достоверные различия между основной группой и 2-й группой сравнения (# - $p < 0,001$)).

Известно, что диастолическая функция зависит от двух основных факторов: активного расслабления и пассивных диастолических свойств желудочка. Нарушения релаксации возникают на самых ранних стадиях большинства сердечных заболеваний, когда систолическая функция левого желудочка еще остается сохраненной [87].

При сочетанной патологии в большей степени нарушалась и центральная гемодинамика. В отличие от обеих групп сравнения в основной группе, по отношению к здоровым лицам, значения ударного (УИ ЛЖ) и сердечного (СИ ЛЖ) индексов левого желудочка были несколько ниже, хотя и недостоверно, что косвенно указывало на перестройку центральной гемодинамики в сторону гипокинетического типа (табл. 55). При этом частота сердечных сокращений была существенно выше ($p < 0,001$), что способствует ухудшению течения ишемической болезни сердца. По отношению к первой группе сравнения у пациентов основной группы достоверно ниже были показатели ударного ($p < 0,01$) и сердечного ($p < 0,05$) индексов левого желудочка и отмечалась тенденция к их снижению, по сравнению со второй группой сравнения. Также значительно выше в основной группе, чем в 1-й ($p < 0,05$) и 2-й ($p < 0,01$) группах сравнения была частота сердечных сокращений.

Таблица 55

Основные показатели центральной гемодинамики у больных ХОБЛ с ИБС и с изолированным течением ХОБЛ и ИБС ($M \pm m$)

Показатели	Здоровые лица (n=20)	1-я группа сравнения (n=56)	2-я группа сравнения (n=60)	Основная группа (n=136)	P ₁	P ₂
УИ ЛЖ, мл/м ²	44,7±1,44	47,2±1,02	44,4±1,3	41,4±1,53	<0,01	>0,05
СИ ЛЖ, л/мин/м ²	3,14±0,09	3,42±0,12	3,38±0,09	3,12±0,08	<0,05	>0,05
ЧСС, в мин.	70,3±2,41	78,9±2,1*	75,6±2,45	86,5±2,16**	<0,05	<0,01

Примечание: * – достоверные различия между показателями групп сравнения, основной группы и здоровыми лицами (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$); p₁ – уровень значимости различий между показателями основной и 1-й группы сравнения; p₂ – уровень значимости различий между показателями основной и 2-й группы сравнения.

В основной группе преимущественным типом гемодинамики, в отличие от групп сравнения, был эукинетический, который отмечался у 84 (61,7%) больных, что было значимо чаще, чем в первой ($\chi^2 = 12,813$;

$p < 0,001$) и второй ($\chi^2 = 12,395$; $p < 0,001$) группах сравнения. Кроме того, у 9 (6,6%) пациентов выявлен гипокинетический тип гемодинамики, но по отношению к группам сравнения не достоверно.

Таким образом, у лиц с сочетанной патологией, в отличие от пациентов с изолированно протекающими ХОБЛ и ишемической болезнью сердца, процессы структурного ремоделирования левых отделов сердца, нарушение внутрисердечной и центральной гемодинамики выражены в большей степени.

Складывается впечатление, что при совместном течении ХОБЛ и ишемической болезни сердца на процессы структурно-функционального ремоделирования левых отделов сердца в первую очередь оказывает влияние сердечная, а не легочная патология. Однако, наличие у больных ХОБЛ при ее сочетании с ишемической болезнью сердца более сложных систоло-диастолических нарушений левого желудочка, появление пациентов с дилатацией левого желудочка, эксцентрическим ремоделированием левого желудочка, гипокинетическим типом гемодинамики позволяют говорить о том, что хроническая обструктивная болезнь легких вносит свой негативный вклад в структурно-функциональную перестройку левых отделов сердца и отягощает течение коморбидной патологии.

Подтверждением этому являются данные корреляционного анализа, в ходе которого была установлена умеренная прямая зависимость между $E_{ЛЖ}$ (м/с) и $ОФВ_1$ (%) в первой группе сравнения ($r = 0,40$; $p < 0,05$) и более тесная в основной группе ($r = 0,59$; $p < 0,01$) и обратная зависимость между $A_{ЛЖ}$ (м/с) и $ОФВ_1$ (%) (соответственно, $r = -0,36$; $p < 0,05$ и $r = -0,48$; $p < 0,01$), между $ОФВ_1$ (%) и миокардиальным стрессом левого желудочка (дин/см²) в первой группе сравнения ($r = -0,29$; $p < 0,05$) и в основной группе ($r = -0,45$; $p < 0,01$).

Подводя итог изучению особенностей состояния правых и левых отделов сердца, внутрисердечной, легочной и центральной кардиогемодинамики можно сделать вывод о том, что при сочетанной патологии, в отличие от изолированно протекающих хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца, процессы структурного и функционального ремоделирования сердца, нарушения систолической и

диастолической функций правого и левого желудочков, легочной и центральной гемодинамики выражены в большей степени. Это является отражением взаимовлияния данной микст-патологии на сердечно-сосудистую систему.

С учетом возрастающего интереса к исследованию артериальной ригидности, как независимому предиктору прогрессирования сердечно-сосудистой патологии, нами были изучены взаимосвязи между основными параметрами артериальной ригидности и структурно-функциональными показателями левого и правого желудочков, а также с уровнем среднего давления в легочной артерии у больных хронической обструктивной болезнью легких, сочетанной с ишемической болезнью сердца, которые представлены в таблице 56.

Таблица 56

Значение коэффициента корреляции (r) между некоторыми показателями артериальной ригидности, структурно-функциональными параметрами левого и правого желудочка и легочной гемодинамикой при ХОБЛ сочетанной с ИБС

Показатели	PVW- аорта (м/с)	индекс R-CAVI (ед.)	C-AI (ед.)
	r		
КДР ЛЖ, см	0,56*	0,58*	-0,64**
ТЗС ЛЖ, см	0,46*	0,63**	-0,68**
Е/А мк	-0,52**	-0,58**	0,68**
ФВ ЛЖ	0,42*	-0,54*	-0,44*
ИММ ЛЖ	0,64*	0,69**	-0,58*
ТПС ПЖ	0,32°	0,57*	-0,22°
Е/А тк	0,27°	0,35°	-0,29°
СрдЛА, мм.рт.ст.	0,48*	0,52*	-0,12°

Примечание: символами *° обозначена достоверность коэффициента корреляции: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; ° – $p > 0,05$.

Наличие прямой взаимосвязи между каротидно-фemorальной скоростью пульсовой волны в аорте ($PWV_{\text{аорта}}$), индексом сосудистой жесткости R-CAVI и средним давлением в легочной артерии свидетельствует о том, что процессы ремоделирования крупных артерий и легочной артерии взаимосвязаны. Характеристики структурного состояния сердца (конечно-диастолический размер левого желудочка, толщина задней стенки левого желудочка, индекс массы миокарда левого желу-

дочка, толщина передней стенки правого желудочка) и диастолическая дисфункция левого желудочка (Е/А мк) также достаточно тесно коррелировали с основными показателями артериальной ригидности.

Таким образом, повышение артериальная ригидность тесно связано с процессами сердечного ремоделирования и ассоциируется с выраженностью системных проявлений (гипоксемией, оксидативным стрессом, системным воспалением, дисфункцией сосудистого эндотелия). Повышение данного показателя увеличивает риск сердечно-сосудистых событий у больных хронической обструктивной болезнью легких, ассоциированной с ишемической болезнью сердца, что должно учитываться при определении терапевтических и профилактических мероприятий у данной категории больных.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ ПРИ ЕЕ СОЧЕТАНИИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Медикаментозная терапия при сочетанной хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца и относится к числу наиболее актуальных задач внутренней медицины и является одной из ведущих тем, как для пульмонологов, так и для кардиологов. Отсутствие терапии, включающей кардиоселективные β -адреноблокаторы, часто не может обеспечить значимый клинический эффект и улучшить функциональный статус пациентов с ХОБЛ и сопутствующими нарушениями ритма сердца. Однако, несмотря на доказанные преимущества в реальной практике, β -адреноблокаторы часто неоправданно не назначаются у пациентов с ХОБЛ из-за боязни возможного ухудшения бронхиальной проходимости. Эффективная противовоспалительная терапия хронической обструктивной болезни легких в настоящее время также отсутствует.

Следует отметить, что при хронической обструктивной болезни легких происходят многокомпонентные патофизиологические нарушения, включающие хроническое воспаление, мукоциллиарную дисфункцию, структурные изменения слизистой оболочки в проксимальных и дистальных отделах бронхов и системный компонент, которые приводят к частично обратимой и необратимой бронхиальной обструкции, легочной гиперинфляции, эмфиземе легких и дыхательной недостаточности. Эти патофизиологические и клинические особенности ХОБЛ необходимо учитывать врачу при выборе лекарственной терапии, воздействуя на все механизмы патогенеза для облегчения симптомов заболевания и улучшения функциональных показателей. Поскольку данные изменения протекают в рамках системного воспаления с вовлечением

всех органов и систем, значительно возрастает риск развития ишемической болезни сердца и сердечно-сосудистых катастроф.

Значительные материальные затраты и высокий риск побочных явлений медикаментозного лечения пациентов с коморбидной патологией требуют поиска альтернативных или комплексных методов лечения, позволяющих воздействовать на несколько патогенетических звеньев и ХОБЛ и ишемической болезни сердца. В современной литературе широко освещаются вопросы немедикаментозной терапии (лечебная физкультура, физиотерапия и др.) у пациентов с протекающими изолировано ХОБЛ и ИБС. Однако предметом дискуссии является активизация двигательного режима у больных ХОБЛ с сопутствующей ИБС на стационарном этапе [14, 30, 128, 145]. Следует также отметить, что в настоящее время стандарты проведения лечебной гимнастики на раннем этапе лечения пациентов с сочетанной кардиопульмональной патологией отсутствуют. Особенное значение в реабилитационных программах приобретает активное использование местных природных факторов, применение которых не требует дополнительной акклиматизации и существенных экономических затрат, а также индивидуальный подход к выбору физических нагрузок

Таким образом, проблема поиска терапевтического подхода к больным с сочетанием хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца с учетом основных патогенетических механизмов заболевания и их коррекции остается актуальной и на данный момент. Значимость изучения этой проблемы обусловлена и тем, что болезни органов дыхания в условиях Дальневосточного региона характеризуются более тяжелым течением и торпидностью к лечению [68, 106, 134].

Нами была проанализирована динамика клинико-инструментальных и иммуно-биохимических показателей у 136 пациентов ХОБЛ сочетанной с ИБС на стационарном этапе и в течение двенадцатимесячного наблюдения под влиянием различных методов лечения. Для достижения этой цели были поставлены следующие задачи:

- оценить безопасность бронхолегочной системы у больных ХОБЛ в сочетании с ИБС при пролонгированном применении

- β_1 - кардиоселективного адреноблокатора III поколения небиво-лола;
- изучить противовоспалительное действие статина IV поколения розувастатина при ХОБЛ;
 - оценить эффективность электрофореза с солевым осадком минеральной воды «Амурская-2» в составе комплексной терапии ХОБЛ сочетанной с ишемической болезнью сердца, учитывая наличие в его составе эссенциальных микроэлементов (медь, цинк, марганец, никель и др.), которые являются необходимой частью физиологического течения многих тканевых и внутриклеточных обменных процессов;
 - разработать алгоритм проведения лечебной гимнастики при ХОБЛ сочетанной с ИБС и оценить эффективность ранней и длительной физической реабилитации на течение данной патологии.

Комплексное клинико-инструментальное исследование больных проводили в период рандомизации (*исходные данные*), через 10-12 дней стационарного лечения (*1-я конечная точка*) и через 12 месяцев (*2-я конечная точка*).

Нами анализировались: общая направленность и динамика основных респираторных (кашель, мокрота, одышка) и кардиальных (эпизоды стенокардии) жалоб, потребность в приеме короткодействующих нитратов, а также показатели, характеризующие вентиляционную функцию легких, структурно-функциональное состояние сердца, легочную гемодинамику, артериальную ригидность, активность системного воспаления, толерантность к физической нагрузке. Также оценивали клинический эффект от лечения (хороший, удовлетворительный, неудовлетворительный), частоту обострений ХОБЛ и госпитализаций, летальные исходы от любых причин. Контроль и коррекция лечения проводилась один раз в месяц на амбулаторном этапе.

Образовательная программа пациентов включала антитабачную, обучающую и мотивационную поддержку в рамках «ХОБЛ школы»: восемь занятий на стационарном этапе и двенадцать занятий на амбула-

торном этапе, продолжительность каждого занятия – 40 мин. Среднее количество визитов на амбулаторном этапе в «ХОБЛ-школу» на одного больного в год составило $6,26 \pm 1,72$ раза. Обострение ХОБЛ бактериального характера отмечалось у 118 больных (86,7%), всем им назначалась антибактериальная терапия.

7.1. Эффективность различных методов медикаментозной и немедикаментозной терапии ХОБЛ сочетанной с ИБС на стационарном этапе

Данный этап исследования был посвящен оценке эффективности различных методов комплексной краткосрочной медикаментозной и немедикаментозной терапии больных ХОБЛ в сочетании с ишемической болезнью сердца.

В связи с поставленной целью и задачами исследования нами была проанализирована динамика основных клинико-инструментальных и лабораторных показателей у 136 больных ХОБЛ ассоциированной с ИБС на госпитальном этапе. В зависимости от проведенной терапии было выделено 4 группы больных.

1-я группа включала 25 пациентов, которые в составе комплексной медикаментозной терапии получали β_1 -адреноблокаторы – небиволол в дозе от 1,25 до 5 мг в непрерывном режиме под контролем ЧСС и артериального давления.

Во 2-ю группу вошло 30 больных, получавших в дополнение к комплексной медикаментозной терапии розувастатин в дозе 10 мг в сутки.

3-ю группу составили 27 пациентов, у которых комплексная медикаментозная терапия была дополнена электрофорезом с соевым осадком минеральной воды «Амурская-2» с помощью аппарата «Поток-1» на область грудной клетки, с поперечным наложением электродов, силой тока 8-12 мА, длительностью 10-20 минут, курсом 10-12 процедур, в среднем с $2,76 \pm 1,2$ дня пребывания больного в стационаре.

4-я группа включала 26 пациентов, которые в составе комплексной терапии получали лечебную гимнастику с третьего дня пребывания в стационаре по специально разработанному алгоритму (приложение 2).

Группу контроля составили 28 пациентов, получавших стандартное комплексное лечение, исключая прием небиволола, розувастатина, электрофорез и лечебную гимнастику.

До начала лечения выраженность основных клинико-инструментальных и лабораторных показателей у пациентов всех групп была практически одинаковой.

Отмечено, что применяемая комплексная терапия, позитивно влияла на клинические проявления хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца, что нашло свое отражение в достоверной положительной динамике большинства изучаемых показателей (табл. 57).

Однако между группами были выявлены и различия. Так, в первой группе (получавшей небиволол), в отличие от группы контроля, достоверно ниже были число эпизодов стенокардии ($p < 0,01$), потребность в приеме нитроглицерина ($p < 0,01$), частота сердечных сокращений ($p < 0,05$). По другим показателям существенных различий не установлено. Между второй группой, принимавшей статины, и группой контроля достоверных различий между изучаемыми показателями не выявлено. В группе, получавшей электрофорез на базе минеральной воды «Амурская-2», по сравнению группой контроля, достоверно уменьшилась балльная оценка выраженность кашля ($p < 0,01$), мокроты ($p < 0,01$), отмечалась тенденция к уменьшению числа эпизодов стенокардии и потребности в приеме нитроглицерина. Следует отметить, что на фоне электрофореза с солевым осадком минеральной воды «Амурская-2» у пациентов не зарегистрировано учащения приступов стенокардии и нарушения ритма. По отношению к группе контроля у получавших лечебную гимнастику, были достоверно меньше выраженность кашля ($p < 0,05$), мокроты ($p < 0,05$), отмечалось уменьшение числа эпизодов стенокардии, потребности в приеме нитроглицерина, ЧСС и одышки.

Уменьшение выраженности кардиальных жалоб у большинства пациентов сопровождалось снижением показателя «миокард» (Δ % исх.) по данным дисперсионного картирования ЭКГ, что свидетельствовало об улучшении электрофизиологического состояния миокарда левого желудочка (рис. 22).

Таблица 57

**Динамика основных клинических показателей и частоты сердечных сокращений
в группах больных на стационарном этапе в зависимости
от проведенной терапии (M±m)**

Показатели	Группы	Исходно	10-12 день	% снижения	Достоверность различий
Кашель (баллы)	группа контроля (n=28)	2,35±0,12	1,67±0,14**	28,9	
	1-я группа (n=25)	2,40±0,14	1,65±0,15**	31,2	p ¹ >0,05
	2-я группа (n=30)	2,38±0,10	1,66±0,16**	30,3	p ² >0,05
	3-я группа (n=27)	2,37±0,12	1,18±0,11***	50,2	p ³ <0,01
	4-я группа (n=26)	2,40±0,11	1,24±0,09***	48,3	p ⁴ <0,05
Мокрота (баллы)	группа контроля	2,81 ± 0,13	1,94± 0,22**	31,0	
	1-я группа	2,80± 0,14	1,90± 0,10**	32,1	p ¹ >0,05
	2-я группа	2,82± 0,16	1,88± 0,23**	33,3	p ² >0,05
	3-я группа	2,75± 0,12	1,28± 0,11***	53,5	p ³ <0,01
	4-я группа	2,62± 0,14	1,34± 0,06***	48,9	p ⁴ <0,05
Эпизоды стенокардии в течение недели (баллы)	группа контроля	6,17±0,79	4,50±0,52**	37,1	
	1-я группа	6,48±0,67	2,42±0,20 ***	62,7	p ¹ <0,01
	2-я группа	6,29±0,45	3,74±0,32***	40,6	p ² >0,05
	3-я группа	6,33±0,84	3,42±0,47**	45,9	p ³ >0,05
	4-я группа	6,12±1,01	3,54 ±0,38**	42,2	p ⁴ >0,05
Потребность в нитроглицерине в течение недели (таблетки)	группа контроля	5,72±1,04	3,24±0,54**	43,4	
	1-я группа	5,44±0,81	1,68±0,10***	69,1	p ¹ <0,01
	2-я группа	5,86±1,02	3,12±0,22**	46,8	p ² >0,05
	3-я группа	5,54±1,06	2,84±0,76**	48,3	p ³ >0,05
	4-я группа	5,68±1,12	3,08±0,38**	45,7	p ⁴ >0,05
ЧСС в мин.	группа контроля	86,26±3,42	83,12±2,18	3,6	
	1-я группа	87,82±4,36	76,84±2,20*	12,5	p ¹ <0,05
	2-я группа	86,18±3,48	82,34±1,82	4,5	p ² >0,05
	3-я группа	88,4±2,26	84,26±2,06	4,7	p ³ >0,05
	4-я группа	87,24±2,20	81,16±2,04	6,9	p ⁴ >0,05

Примечание: * - достоверные различия в группах между показателями до и после лечения (* - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,01); p¹ - уровень значимости различий между группой контроля и 1-й группой; p² - уровень значимости различий между группой контроля и 2-й группой; p³ - уровень значимости различий между группой контроля и 3-й группой; p⁴ - уровень значимости различий между группой контроля и 4-й группой.

При этом, по сравнению с группой контроля, показатель Δ «миокард», был достоверно выше в первой (p<0,01) группе. Во 2-й, 3-й и 4-й группах отмечалась тенденция к его увеличению.

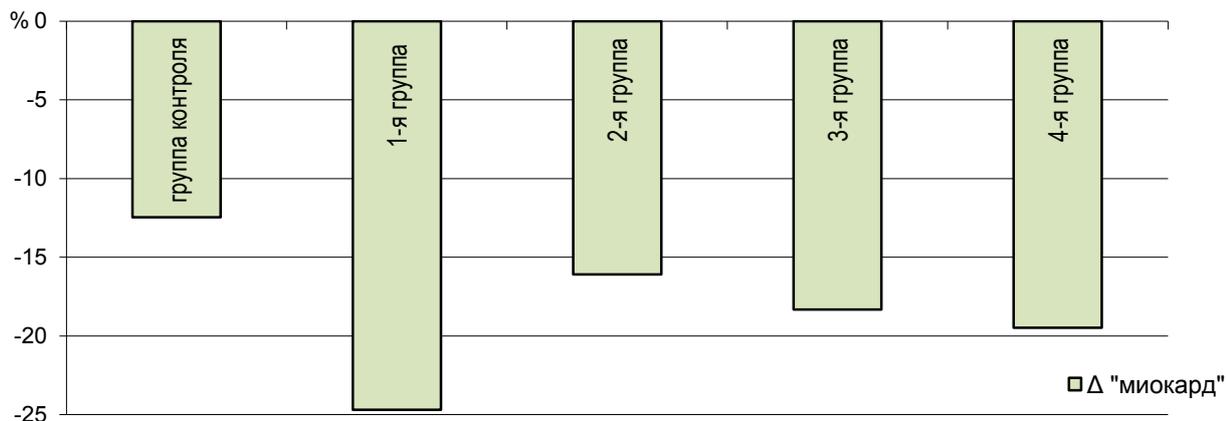


Рис. 22. Изменение показателя «миокард» ($M \pm m$) у больных ХОБЛ сочетанной с ИБС в зависимости от проведенной терапии на стационарном этапе (% от исходных значений). Символом # - обозначена достоверная разница между показателями группы контроля и 1-й группой (#- $p < 0,01$).

Установлено, что проведенная терапия, улучшала легочную функцию у большинства больных, что сопровождалось повышением жизненной емкости легких, $ОФВ_1$, $ОФВ_1/ФЖЕЛ$, $МОС_{75}$ (табл. 58). При этом значение $ОФВ_1$, $ОФВ_1/ФЖЕЛ$, $МОС_{75}$ были достоверно больше, по сравнению с группой контроля, у пациентов третьей и четвертой групп. Во второй группе данные показатели от таковых в группе контроля существенно не отличались, хотя и были несколько выше. Значения жизненной емкости легких во всех группах после проведенного лечения существенных отличий не имели.

Важно подчеркнуть, что включение небиволола в комплексную терапию больных ХОБЛ сочетанной с ишемической болезнью сердца не сопровождалось ухудшением бронхиальной проходимости. Так показатели ЖЕЛ, $ОФВ_1$, $ОФВ_1/ФЖЕЛ$, $МОС_{75}$ у этих пациентов, в среднем по группе, не имели существенных отличий от группы контроля.

Необходимо также отметить, что к концу завершения стационарного этапа лечения, все показатели функции внешнего дыхания в группах больных оставались существенно ниже, чем у здоровых лиц, что свидетельствовало о недостаточном восстановлении бронхиальной проходимости и необходимости продолжения лечения на поликлиническом этапе.

Таблица 58

Динамика основных спирографических показателей в группах больных на стационарном этапе в зависимости от проведенной терапии ($M \pm m$)

Показатели, % от должного.	Группы	Исходно	10-12 день	% увеличения	Здоровые
ЖЕЛ	группа контроля (28)	67,8±1,09	69,68±1,02	2,7	98,2±5,7
	1-я группа (n=24)	64,21±1,12	66,86±1,66	4,1	
	2-я группа (n=30)	65,29±1,16	67,81±1,12	3,8	
	3-я группа (n=27)	65,06±1,13	67,19±0,72	3,4	
	4-я группа (n=23)	65,22±1,15	67,80±0,82	3,9	
ОФV ₁	группа контроля	59,88±1,02	63,34±1,02*	5,8	93,7±2,4
	1-я группа	62,76±1,12	66,44±1,22*	5,9	
	2-я группа	61,10±1,14	64,86±1,04*	6,1	
	3-я группа	60,82±1,08	69,25±2,04**#	13,9	
	4-я группа	61,42±1,08	68,79±1,28**•	12,5	
ОФV ₁ /ФЖЕЛ	группа контроля	58,59±0,88	61,12±0,58*	4,3	96,1±3,1
	1-я группа	59,42±0,72	62,18±0,70*	4,5	
	2-я группа	57,83±0,76	60,58±0,64*	4,8	
	3-я группа	57,81±0,82	65,62±1,63**#	13,5	
	4-я группа	56,80±0,72	64,19±1,22**•	11,4	
МОС ₇₅	группа контроля	33,28±1,46	34,22±1,02	2,8	87,5±6,2
	1-я группа	33,56±1,42	34,48±1,22	2,7	
	2-я группа	34,26±1,34	35,42±1,16	3,3	
	3-я группа	36,08±1,38	38,12±1,02*#	5,6	
	4-я группа	35,72±1,54	37,65±1,10*#	5,4	

Примечание: * - достоверные различия в группах между показателями до и после лечения (* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$); # - достоверные различия между показателями группы контроля и 3-й группой (# - $p^3 < 0,05$); • - достоверные различия между показателями группы контроля и 4-й группой (• - $p^4 < 0,05$).

Улучшение функционального состояния дыхательной системы сопровождалось уменьшением степени выраженности гипоксемии во всех наблюдаемых группах (рис. 23).

Увеличение показателя ΔSaO_2 , по сравнению с группой контроля, было достоверно выше у пациентов, получавших электрофорез на базе минеральной воды, ($p < 0,05$) и пациентов, получавших лечебную гимнастику ($p < 0,05$), что согласовалось с более значимым улучшением показателей функции внешнего дыхания в этих группах.

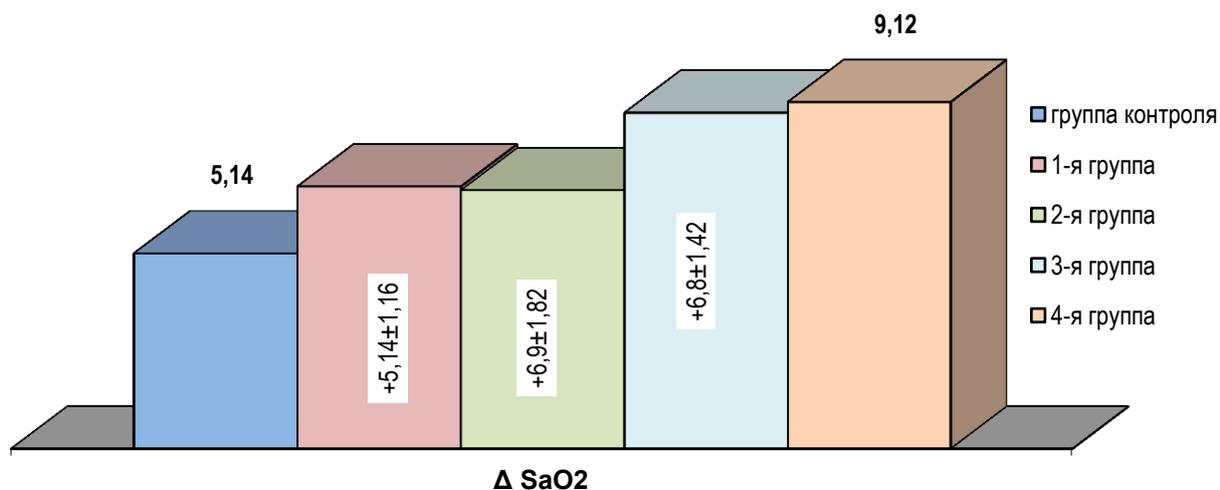


Рис. 23. Изменение показателя SaO_2 ($M \pm m$) у больных с сочетанием ХОБЛ и ИБС в зависимости от проведенной терапии на стационарном этапе (% от исходных значений) (# – достоверная разница между показателями группы контроля и 3-й группой (# - $p < 0,05$); * – достоверная разница между показателями группы контроля и 4-й группой (* - $p < 0,05$)).

Улучшение клинико-функционального течения ХОБЛ, сочетанной с ишемической болезнью сердца, согласовалось со снижением активности показателей системного воспаления во всех наблюдаемых группах (табл. 59).

Отмечено, что у больных хронической обструктивной болезнью легких ассоциированной с ИБС, дополнительно получавших статины, уровни всех изучаемых маркеров воспаления были достоверно ниже, чем у больных, получавших только стандартную комплексную терапию. У больных, получавших электрофорез с соевым осадком минеральной воды «Амурская-2», по сравнению с группой контроля, достоверно ниже были уровни лейкоцитов ($p < 0,05$), фибриногена ($p < 0,05$), С-реактивного белка ($p < 0,05$) и отмечалась тенденция к снижению уровня фактора некроза опухоли- α .

Необходимо отметить, что изучаемые показатели системного воспаления (кроме фибриногена) во всех анализируемых группах не достигали уровня аналогичных показателей у здоровых лиц, что свидетельствовало о сохраняющейся активности воспалительного процесса низкой градации и необходимости продолжения лечения на амбулаторном этапе.

Таблица 59

**Динамика некоторых показателей маркеров системного воспаления
в группах больных с коморбидным течением ХОБЛ и ИБС на стационарном этапе
в зависимости от проведенной терапии (M±m)**

Показатели	Группы	Исходно	10-12 день	% сни- жения	Здоровые
Лейкоциты x10 ⁹ /л	группа контроля (28)	11,8±0,42	7,2±0,24*	37,3	4,7±0,48
	1-я группа (n=24)	11,22±0,23	7,02±0,32*	37,4	
	2-я группа (n=30)	11,28±0,22	6,35±0,22**#	44,8	
	3-я группа (n=27)	11,64±0,34	6,42±0,28**■	46,8	
	4-я группа (n=23)	11,84±0,36	7,16±0,30*	39,6	
Фибриноген, г/л	группа контроля	4,84±0,15	3,72±0,20*	23,2	3,22±0,18
	1-я группа	4,72±0,20	3,54±0,18*	25	
	2-я группа	4,80±0,18	3,20±0,14**#	33,3	
	3-я группа	4,72±0,22	3,18±0,16**■	32,7	
	4-я группа	4,90±0,15	3,58±0,13*	26,9	
СРБ, г/л	группа контроля	17,96±2,18	11,64±1,24*	35,2	2,18±0,43
	1-я группа	17,64±2,04	9,32±1,16*	37,2	
	2-я группа	18,24±2,18	5,72±1,26***##	68,7	
	3-я группа	17,94±1,86	8,24±1,12**■	54,1	
	4-я группа	18,14±2,06	11,18±1,24*	38,4	
ФНО-α, пг/л	группа контроля	17,54±2,41	10,89±1,32*	37,9	1,3±0,06
	1-я группа	17,68±1,98	10,46±1,43*	40,8	
	2-я группа	17,92±2,14	6,62±0,86***##	63,1	
	3-я группа	18,04±2,25	9,82±1,63*	45,6	
	4-я группа	17,62±2,26	10,36±1,40*	41,2	

Примечание: * - достоверные различия в группах между показателями до и после лечения (* - p<0,05; ** - p<0,01); # - достоверные различия между показателями группы контроля и 2-й группой (# - p<0,05); ■ - достоверные различия между показателями группы контроля и 3-й группой (■ - p<0,05).

Существенной динамики структурных показателей левого и правого желудочков, легочной и внутрисердечной гемодинамики у пациентов всех групп не выявлено (приложение 3). Однако, положительные тенденции (уменьшение линейных и объемных размеров правых и левых отделов сердца, увеличение фракции выброса левого и правого желудочков, снижение СрДЛА, общего легочного и общего периферического сосудистого сопротивления, увеличение показателей соотноше-

ния максимальных скоростей раннего и позднего наполнения правого и левого желудочков) были более выраженными в первой, второй и четвертой группах.

Возможно, большее снижение СрДЛА, максимальной скорости кровотока в легочной артерии, общего легочного сосудистого сопротивления у пациентов, получавших в комплексной терапии небиволол (первая группа), было связано с улучшением систолической функции левого желудочка вследствие вазодилатации и уменьшения пред- и постнагрузки на миокард левого желудочка. Разгрузка малого круга кровообращения оказывала благоприятное влияние на сократительную функцию правого желудочка, которая увеличилась в первой группе на 3,9% против 1,4% группы контроля. Более заметное улучшение насосной функции левого желудочка у пациентов, получавших дополнительно в составе комплексной терапии розувастатин (2-я группа), по сравнению с группой контроля, очевидно, было связано с уменьшением ишемических изменений миокарда левого желудочка и улучшением коронарного кровообращения. Раннее включение лечебной гимнастики с использованием статодинамических нагрузок (4-я группа) улучшало систолическую функцию левого желудочка на 2,7% против 1,4% группы контроля.

К завершению курса стационарного этапа лечения во всех группах больных происходило снижение, хотя и недостоверное, показателей характеризующих сосудистую жесткость, более значительное в первой, второй и четвертой группах (приложение 4). Так, в первой группе значение каротидно-фemorальной скорости пульсовой волны в аорте уменьшилось на 5,9%, во второй группе – на 8,1%, в третьей группе – 5,6%, в четвертой группе – на 7,9% против 5,1% в группе контроля. Правый сердечно-лодыжечный сосудистый индекс в первой группе снизился на 5,1%, во второй группе – на 8,2%, в третьей группе – на 4,6%, в четвертой группе – на 7,2%, в группе контроля – на 4,5%. Наибольшее повышение индекса аугментации правой плечевой артерии было отмечено в 1-й, 2-й и 4-й группах.

Следует отметить, что значения PWV-аорта, R-CAVI, R-AI во всех группах больных после проведенного лечения не достигали уровня ана-

логичных показателей у здоровых лиц, что свидетельствовало о продолжающемся процессе сосудистого ремоделирования.

В ходе исследования у всех пациентов была проанализирована также динамика показателей липидного обмена. Известно, что помимо ишемической болезни сердца, коморбидным фоном, на котором манифестирует хроническая обструктивная болезнь легких, являются нарушения метаболического гомеостаза. Прежде всего, это касается изменений липидного обмена, так как хронический бронхолегочный процесс способствует формированию вторичных дислипидемии и прогрессированию атеросклероза [255, 299].

Как видно из таблицы 60, во всех группах в процессе лечения отмечалось снижение уровня общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности и прирост уровня холестерина липопротеидов высокой плотности, более выраженные у пациентов, получавших в составе комплексной терапии розувастатин (вторая группа). Так, в течение двухнедельной терапии розувастатином значения Δ (% исх.) общего холестерина снизилось на $9,44 \pm 1,84\%$, холестерина липопротеидов низкой плотности – на $8,52 \pm 2,48\%$ и повысилось значение Δ (% исх.) холестерина липопротеидов высокой плотности на $6,66 \pm 1,84\%$. Данные показатели достоверно отличались от группы контроля. В группе контроля, первой, третьей и четвертой группах динамика изучаемых показателей липидного обмена была минимальная.

Таблица 60

Изменение основных показателей липидного спектра ($M \pm m$) у больных ХОБЛ с ИБС на стационарном этапе в зависимости от проведенной терапии (% от исходных значений)

Показатели (Δ % исх.)	Группа контроля (n=28)	1-я группа (n=24)	2-я группа (n=30)	3-я группа (n=27)	4-я группа (n=23)
ОХС	$-1,21 \pm 0,18$	$-1,54 \pm 0,20$	$-9,44 \pm 1,84^{**}$	$-1,62 \pm 0,16$	$-1,72 \pm 0,24$
ХС ЛНП	$-1,12 \pm 0,12$	$-1,32 \pm 0,28$	$-8,52 \pm 2,48^{**}$	$-2,10 \pm 0,18$	$-1,96 \pm 0,20$
ХС ЛВП	$+1,02 \pm 0,10$	$+1,60 \pm 0,18$	$+6,66 \pm 1,84^*$	$+2,42 \pm 0,20$	$+1,28 \pm 0,18$

Примечание: * – достоверность различий между показателями группы контроля и 2-й группой (* – $p < 0,01$; ** – $p < 0,001$)

Определено, что целевого значения холестерина липопротеидов низкой плотности ($<2,5$ ммоль/л) удалось достичь только у 26,6% пациентов, принимавших розувастатин [67].

Улучшение клинической симптоматики, функционального состояния дыхательной и сердечно-сосудистой систем сопровождалось увеличением физической выносливости у всех пациентов, более выраженным в 4-й группе, где пациенты выполняли лечебную гимнастику (рис. 24).

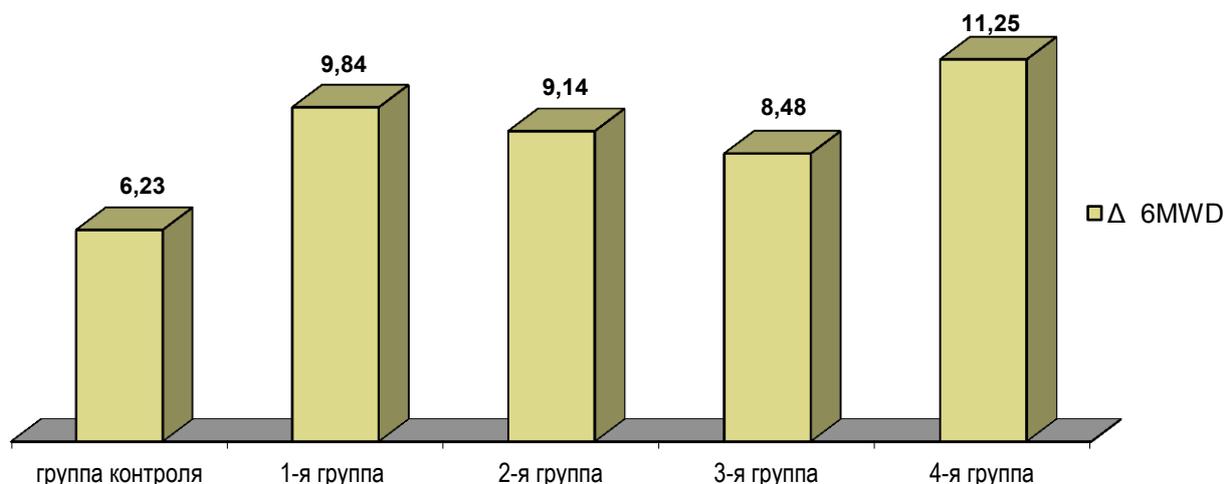


Рис. 24. Изменение показателя 6MWD ($M\pm m$) у больных ХОБЛ при ее сочетании с ИБС в зависимости от проведенной терапии на стационарном этапе (% от исходных значений). Символом * обозначена достоверная разница между показателями группы контроля и 4-й группой (*- $p<0,05$).

При оценке результатов лечения к моменту выписки (*1-я конечная точка*) установлено, что в группе контроля достоверно реже отмечался хороший эффект от лечения, в отличие от пациентов первой ($\chi^2=4.492$; $p<0,05$), второй ($\chi^2=4.435$; $p<0,05$), третьей ($\chi^2=6.278$; $p<0,01$) и четвертой ($\chi^2=4.109$; $p<0,05$) групп. Летальных исходов ни в одной из наблюдаемых групп больных не было.

Следует считать, что более заметное улучшение клинко-функционального состояния пациентов с коморбидной патологией, снижение острофазового ответа на фоне комплексной терапии дополненной небивололом, розувастатином, электрофорезом с солевым осадком минеральной воды «Амурская-2» и лечебной гимнастикой обусловлены их ближайшими терапевтическими эффектами.

Так, включение в состав комплексной терапии небиволола сопровождалось достоверным уменьшением числа эпизодов стенокардии, потребности в нитроглицерине, улучшением показателя «миокард» и заметным снижением PWV-аорта, индекса сосудистой жесткости R-CAVI, повышением индекса аугментации, улучшением систолической и диастолической функции левого и правого желудочков и повышением толерантности к физической нагрузке. При этом не установлено отрицательного влияния небиволола на показатели бронхиальной проходимости.

Использование розувастатина в составе комплексной терапии больных ХОБЛ сочетанной с ишемической болезнью сердца, помимо закономерного влияния на липидный спектр, оказывало существенное воздействие на маркеры системного воспаления, что свидетельствовало о противовоспалительном эффекте препарата у данного контингента больных. Это сопровождалось заметным улучшением ригидности сосудистой стенки, клинического течения коморбидной патологии и повышением толерантности к физической нагрузке.

Применение электрофореза с солевым осадком минеральной воды «Амурская-2» в комплексном лечении способствовало разжижению воспалительного секрета в бронхах, уменьшению отека слизистой оболочки бронхов, что сопровождалось достоверным уменьшением кашля, продукции мокроты, улучшением бронхиальной проходимости и насыщения крови кислородом, а также заметным уменьшением выраженности одышки, числа эпизодов стенокардии, потребности в нитроглицерине и повышением показателя Δ «миокард» и теста с шестиминутной ходьбой. Кроме того отмечено существенное влияние данного метода лечения на большинство изучаемых показателей маркеров системного воспаления. Это, в целом, подтверждает возможность использования электрофореза с солевым осадком минеральной воды «Амурская-2» в составе комплексной терапии пациентов с данной микст-патологией.

Раннее введение индивидуально подобранной программы физической реабилитации сопровождалось снижением выраженности одышки, кашля, мокроты, эпизодов стенокардии, потребности в нитроглицерине, улучшением состояния миокарда и уменьшением гипоксемии. Положи-

тельное влияние лечебной гимнастики на дыхательную и сердечно-сосудистую систему объясняется оптимизацией паттерна торако-абдоминальных движений, повышением выносливости респираторной мускулатуры, снижением динамической гиперинфляции и улучшением газообмена [443], а также усилением кровообращения, активизацией экстракардиальных факторов, улучшением систолической функции левого желудочка и снижением отрицательного влияния госпитальной гиподинамии значительно увеличивая физическую выносливость пациентов [34, 202, 376].

Таким образом, полученные результаты исследования позволяют констатировать, что включение в состав комплексной терапии β_1 -кардиоселективного адrenoблокатора III поколения небиволола, ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы розувастатина, ранней индивидуальной лечебной гимнастики и электрофореза с солевым осадком минеральной воды «Амурская-2» существенно повышают эффективность стационарного этапа лечения пациентов с сочетанной кардиопульмональной патологией.

7.2. Эффективность различных методов медикаментозной и немедикаментозной терапии коморбидного течения ХОБЛ и ИБС в течение 12 месяцев наблюдения

Согласно руководству GOLD (2006-2014), предупреждение обострений заболевания является важной целью лечения больных ХОБЛ, так как именно обострения ведут к снижению функции легких, ухудшению качества жизни и повышению уровня смертности. Медикаментозная терапия ХОБЛ предполагает в основном контроль симптомов болезни, повышение толерантности к физической нагрузке, уменьшение тяжести и частоты осложнений. Известно, что ранняя и адекватно подобранная терапия позволяет пациенту сохранять активность и снизить социально-экономическое бремя заболевания [24, 79].

С учетом полученных положительных результатов включения в состав комплексного лечения на стационарном этапе больных с сочетанным течением ХОБЛ и ишемической болезни сердца небиволола, розувастатина, лечебной гимнастики и электрофореза с солевым осадком

минеральной воды «Амурская-2», нами изучена эффективность данных методов лечения в течение двенадцати месяцев при амбулаторном наблюдении пациентов.

В реабилитационную программу на амбулаторном этапе было включено 136 человек, из них успешно ее завершили 89 пациентов (65,4%), из них выделено 4 группы:

1-я группа включала 18 пациентов, которые в дополнение к комплексной терапии получали небиволол в дозе от 1,25 до 5 мг, в среднем $3,1 \pm 1,4$ мг в сутки, в непрерывном режиме под контролем ЧСС и артериального давления;

2-я группа включала 21 человек, у которых комплексная терапия была дополнена розувостатином в дозе 10 мг в сутки в непрерывном режиме;

3-я группа состояла из 15 пациентов, которые в составе комплексной терапии получали лечение в физиотерапевтическом отделении электрофорез с соевым осадком минеральной воды «Амурская-2» длительностью 10-20 минут, курсом 10-12 процедур 2 раза в год.

4-я группа включала 16 больных, у которых традиционная терапия была дополнена лечебной гимнастикой в щадяще-тренирующем режиме 2 раза в год курсом 10-12 занятий в зале лечебной физкультуры под руководством инструктора с продолжительностью занятий до 30 мин. и самостоятельным выполнением 8-10 упражнений (упражнения для мелких мышц нижних и верхних конечностей, звуковые упражнения на расслабление и диафрагмальное дыхание) с заполнением листа самоконтроля.

В группу контроля вошло 17 пациентов получавших традиционное лечение, сопоставимых с остальными группами по возрасту, половому составу, длительности ХОБЛ и ИБС, анамнезу курения.

Контроль и коррекция лечения проводилась один раз в месяц на амбулаторном приеме.

Комплексное клинико-инструментальное исследование больных проводили в период рандомизации: оценивали исходные показатели и их динамику через один год (2 конечная точка). На заключительном этапе исследования анализировались общая направленность и динамика

основных респираторных (кашель, мокрота, одышка) и кардиальных жалоб (число эпизодов стенокардии), ЧСС, потребность в приеме короткодействующих нитратов и показателей функции внешнего дыхания (ЖЕЛ, ОФВ₁, ОФВ₁/ФЖЕЛ, МОС₇₅), эхокардиографии, артериальной ригидности (PWV-аорта, R-AI, R-SAVI), системного воспаления (СРБ, ФНО-α, фибриноген, лейкоциты), липидного спектра (общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой и высокой плотности), Δ «миокарда», теста с шестиминутной ходьбой. Так же оценивали число обострений ХОБЛ, частоту госпитализаций по поводу таких обострений в течение одного года наблюдения и летальные исходы от любых причин (вторая конечная точка).

Было отмечено, что к завершению годовичного этапа лечения и реабилитации во всех группах больных, по сравнению с исходными показателями, произошло достоверное снижение выраженности основных респираторных и кардиальных жалоб (табл. 61).

При межгрупповом анализе установлено, что у принимавших небиволол, по сравнению с группой контроля, были достоверно меньше выраженность одышки ($p < 0,05$), число эпизодов стенокардии ($p < 0,01$), потребность в приеме нитроглицерина ($p < 0,001$) и ЧСС ($p < 0,01$). Такие показатели как кашель, продукция мокроты у этих пациентов, в среднем по группе, не имели существенных отличий от группы контроля. Показатель Δ «миокард» был выше, чем в группе контроля на 46,9% ($p < 0,001$).

У принимавших дополнительно к основной терапии розувастатин, по сравнению с группой контроля, существенно уменьшались продукция мокроты ($p < 0,05$), выраженность кашля ($p < 0,05$), число эпизодов стенокардии ($p < 0,01$), потребность в приеме нитроглицерина ($p < 0,01$). Показатель Δ «миокард» был выше, чем в группе контроля на 32,7% ($p < 0,01$).

У больных ХОБЛ с ИБС, получавших на амбулаторном этапе лечения дополнительно к стандартной терапии электорофорез с соевым осадком минеральной воды «Амурская-2» (3-я группа), по сравнению с группой контроля, отмечено снижение выраженности кашля ($p < 0,01$), продукции мокроты ($p < 0,01$).

Таблица 61

Динамика основных клинических показателей и частоты сердечных сокращений в группах больных ХОБЛ с ИБС через 12 месяцев наблюдения в зависимости от проведенной терапии на амбулаторном этапе (M±m)

Показатели	Группы	Исходные показатели	Через 12 месяцев	Δ (% исх.)	Достоверность различий
Кашель (баллы)	группа контроля (n=17)	2,46±0,14	2,02±0,10*	-13,56±2,65	
	1-я группа (n=18)	2,38±0,13	1,96±0,22*	-17,35±2,14	p ¹ >0,05
	2-я группа (n=21)	2,42±0,10	1,68±0,12**	-22,32±2,02	p ² <0,05
	3-я группа (n=15)	2,47±0,14	1,62±0,09***	-32,83±5,12	p ³ <0,01
	4-я группа (n=16)	2,40±0,11	1,68±0,18**	-28,06±5,16	p ⁴ <0,05
Мокрота (баллы)	группа контроля	2,62 ± 0,12	2,15±0,18*	-12,72±2,51	
	1-я группа	2,54± 0,14	2,08±0,11*	-18,12±2,16	p ¹ >0,05
	2-я группа	2,68± 0,22	1,72±0,18***	-22,83±1,64	p ² <0,01
	3-я группа	2,56± 0,13	1,42±0,12***	-42,26±9,01	p ³ <0,01
	4-я группа	2,52± 0,09	1,82±0,14***	-38,22±7,14	p ⁴ <0,01
Одышка (баллы)	группа контроля	2,62±0,12	2,20±0,13*	-16,12±2,72	
	1-я группа	2,42± 0,13	1,78±0,18**	-25,63±1,85	p ¹ <0,05
	2-я группа	2,62±0,14	2,02±0,22*	-20,18±1,92	p ² >0,05
	3-я группа	2,50±0,32	1,96±0,12*	-21,60±1,44	p ³ >0,05
	4-я группа	2,72±0,36	2,02±0,12*	-22,10±1,57	p ⁴ >0,05
Эпизоды стенокардии в течение недели (баллы)	группа контроля	5,08±1,02	4,12±0,38*	-22,42±3,12	
	1-я группа	5,50±0,29	0,76±0,10***	-86,22±2,46	p ¹ <0,001
	2-я группа	5,52±0,86	2,46±0,36***	-56,52±4,72	p ² <0,01
	3-я группа	5,44±1,08	4,16±0,26*	-23,72±3,53	p ³ >0,05
	4-я группа	6,18±0,32	3,54±0,22***	-54,52±9,12	p ⁴ <0,01
Потребность в НТГ (к-во табл.)	группа контроля	5,54±1,10	4,12 ±0,37*	-26,93±7,22	
	1-я группа	5,60±0,38	0,76±0,21***	-87,16±2,68	p ¹ <0,001
	2-я группа	5,44±0,87	2,38±0,39***	-54,24±3,26	p ² <0,01
	3-я группа	5,64±0,88	3,88±0,76*	-31,16±6,24	p ³ >0,05
	4-я группа	5,68±0,76	3,12±0,10***	-54,43±7,14	p ⁴ <0,01
ЧСС в мин.	группа контроля	86,26±2,42	84,14± 2,18	-3,24±0,36	
	1-я группа	87,82±2,36	66,2±3,2***	-22,80±3,42	p ¹ <0,001
	2-я группа	86,18±2,48	78,82±5,12	-8,50±2,72	p ² >0,05
	3-я группа	88,4±2,26	80,16±4,10	-7,42±2,84	p ³ >0,05
	4-я группа	87,24±2,20	74,68±3,14**	-9,64±2,48	p ⁴ <0,05

Примечание: * – достоверные различия в группах между исходными показателями и через год (* – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001); p¹ – уровень различий между показателями группы контроля и 1-й группы; p² – уровень различий между показателями группы контроля и 2-й группы; p³ – уровень различий между показателями группы контроля и 3-й группы; p⁴ – уровень различий между показателями группы контроля и 4-й группы.

В четвертой группе, по сравнению с группой контроля, произошло уменьшение выраженности кашля ($p < 0,05$), продукции мокроты ($p < 0,01$), частоты эпизодов стенокардии ($p < 0,01$), потребности в приеме нитроглицерина ($p < 0,01$), ЧСС снизилась ($p < 0,05$). Показатель Δ «миокард» был выше, чем в группе контроля на 25,8% ($p < 0,05$).

При анализе показателей функции внешнего дыхания отмечено, что систематическая комплексная традиционная терапия (группа контроля) улучшала, хотя и недостоверно, бронхиальную проходимость, о чем свидетельствовало некоторое увеличение исходных показателей $ОФВ_1$ и $ОФВ_1/ФЖЕЛ$, $МОС_{75}$ (табл. 62). Это согласуется современными представлениями о том, что комбинированная терапия противовоспалительными препаратами и бронхолитиками способна замедлить прогрессирующее снижение легочной функции [372].

Следует отметить, что в первой группе больных, получавших в составе комплексной терапии небиволол, в целом, отмечено улучшение бронхиальной проходимости. При этом, было отмечено, что у 2 (11,1%) больных с эмфизематозным фенотипом ХОБЛ отмечалась тенденция к снижению $ОФВ_1$ и $ОФВ_1/ЖЕЛ$. Это может объясняться тем, что эмфизема легких, создавая необратимый компонент ограничения воздушного потока, может снижать эффективность проводимой терапии. Длительное применение небиволола не ухудшало вентиляционные показатели, при отчетливом улучшении клинического течения ИБС. Наши исследования свидетельствуют о целесообразности включения селективных β_1 -адреноблокаторов в комплексное лечение ишемической болезни сердца у больных ХОБЛ при условии индивидуального подхода и тщательного мониторинга показателей функции внешнего дыхания.

В третьей группе больных, получавших в составе комплексной терапии электрофорез с солевым осадком минеральной воды «Амурская-2» отмечалась тенденция к увеличению исходных $ОФВ_1$, $ОФВ_1/ЖЕЛ$, $МОС_{75}$ при отчетливом улучшении респираторных симптомов. Наряду с этим, в группах больных, получавших в комплексном лечении розувастатин (2-я группа) и лечебную гимнастику (4-я группа) исходные показатели $ОФВ_1$, $ОФВ_1/ФЖЕЛ$, $МОС_{75}$ удалось статистически значительно улучшить.

Таблица 62

Динамика основных спирографических показателей в группах больных ХОБЛ с ИБС через 12 месяцев наблюдения в зависимости от проведенной терапии ($M \pm m$)

Показатели ФВД (% от должного.)	Группы	Исходные показатели	Через 12 месяцев	Здоровые
ЖЕЛ	группа контроля (n=17)	65,4±2,21	67,8±2,12	98,2±5,7
	1-я группа (n=18)	65,1±2,03	71,24±3,14	
	2-я группа (n=21)	65,29±1,56	69,04±2,86	
	3-я группа (n=15)	65,22±1,15	68,24±2,14	
	4-я группа (n=16)	66,18±1,46	69,36±2,43	
ОФВ ₁	группа контроля	61,06±1,22	65,72±1,16	93,7±2,4
	1-я группа	60,12±1,32	66,21±1,04	
	2-я группа	61,10±1,04	69,14±1,28*	
	3-я группа	61,42±1,12	66,22±1,26	
	4-я группа	61,73±1,08	68,46±1,14*	
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	группа контроля	56,50±1,19	59,25±1,70	96,1±3,1
	1-я группа	57,80±2,12	62,58±1,52	
	2-я группа	56,42±0,76	66,78±1,55*	
	3-я группа	55,83±0,72	60,82±1,64	
	4-я группа	56,86±0,88	65,76±1,34*	
МОС ₇₅	группа контроля	33,18±1,42	33,56±1,09	87,5±6,2
	1-я группа	34,40±1,28	33,72±1,22	
	2-я группа	33,26±1,14	36,32±1,12*	
	3-я группа	34,61±1,30	33,56±1,18	
	4-я группа	33,19±1,24	34,06±1,04	

Примечание: * - достоверные различия между исходными показателями и через 12 месяцев (* - $p < 0,05$).

Наибольший прирост показателей функции внешнего дыхания ОФВ₁ и ОФВ₁/ФЖЕЛ, МОС₇₅, по сравнению с группой контроля, произошел в группе пациентов, которые в составе комплексной терапии получали розувастатин (2-я группа) и лечебную гимнастику (4-я группа), хотя различия и были недостоверны (рис. 25). В третьей группе по сравнению с контрольной группой отмечалась тенденция к приросту данных показателей. По-видимому, положительная динамика вентиляционных показателей во второй группе могла быть обусловлена позитивным влиянием розувастатина на бронхиальную проходимость за счет влияния на системное воспаление.

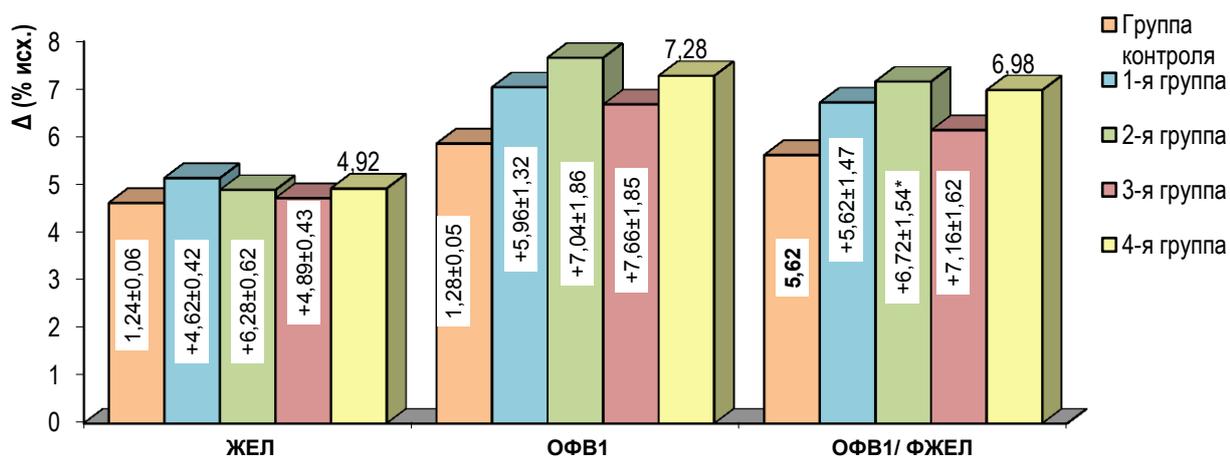


Рис. 25. Изменение основных спирографических показателей ($M \pm m$) у больных ХОБЛ при ее сочетании с ИБС в зависимости от проведенной терапии через 12 месяцев наблюдения (% от исходных значений). Все различия были недостоверны.

Улучшение показателей функции внешнего дыхания у пациентов четвертой группы объясняется положительным влиянием лечебной гимнастики на функцию респираторных и инспираторных мышц. Известно, что прогрессирование ХОБЛ тесно связано с развитием респираторной мышечной дисфункции и десинхронизацией дыхания – торакоабдоминального парадокса [409, 514]. Таким образом, по нашим данным, на фоне проводимой систематической комплексной терапии ни в одной из анализируемых групп падения легочной функции в течение одного года не произошло. Следует отметить, что к завершению этапа исследования во всех группах показатели функции внешнего дыхания уровня здоровых лиц не достигали, что является отличительной чертой ХОБЛ [98, 200, 372].

При анализе динамики некоторых показателей эхокардиограммы было отмечено, что к завершению этапа лечения и реабилитации более заметное улучшение легочной гемодинамики, структурно-функционального состояния правого и левого желудочков, снижение общего легочного и общего периферического сосудистого сопротивления произошло в группах пациентов, получавших в составе комплексной терапии небиволол (1-я группа) и розувастатин (2-я группа). Так в первой группе удалось достоверно снизить уровень СрДЛА ($p < 0,05$),

общее легочное сопротивление ($p < 0,01$) и максимальную скорость кровотока в легочной артерии ($p < 0,05$), по сравнению с исходными данными (табл. 63).

Таблица 63

Динамика некоторых показателей легочной гемодинамики в группах больных ХОБЛ с ИБС через 12 месяцев наблюдения в зависимости от проведенной терапии ($M \pm m$)

Показатели	Группы	Исходные показатели	Через 12 месяцев	% Изменений	Здоровые
СрдЛА мм рт.ст	группа контроля (n=17)	20,60±1,10	20,10±1,08	-2,5	11,8±1,37
	1-я группа (n=18)	21,18±1,56	17,29±0,56*#	-19,7	
	2-я группа (n=21)	19,40±1,09	17,64±1,22	-9,1	
	3-я группа (n=15)	21,36±2,74	20,56±1,24	-3,8	
	4-я группа (n=16)	19,86±1,04	18,65±2,04	-6,1	
МСК ЛА, м/с	группа контроля	0,97±0,05	0,95±0,02	-2,1	0,74±0,03
	1-я группа	0,98±0,03	0,87±0,03*#	-11,3	
	2-я группа	0,96±0,03	0,90±0,02	-6,3	
	3-я группа	0,98±0,05	0,95±0,04	-3,1	
	4-я группа	0,97±0,04	0,94±0,01	-4,1	
ОЛСС, дин·сек·см ⁻⁵	группа контроля	340,42±12,4	326,6±18,9	-4,1	175,2±17,6
	1-я группа	338,44±19,3	272,8±14,3*#	-22,2	
	2-я группа	342,3±24,09	286,6±20,7	-16,3	
	3-я группа	340,91±20,09	322,6±16,5	-6,9	
	4-я группа	348,4±21,5	318,2±20,2	-9,7	

Примечание: * – достоверные различия в группах между исходными показателями и через 1 год (* – $p < 0,05$); # – достоверные различия между показателями группы контроля и 1-й группы через 12 месяцев (# – $p < 0,05$).

В группе больных, принимавших розувастатин, уровни СрДЛА, максимальная скорость кровотока в легочной артерии были несколько ниже, чем в группе контроля, но статистически незначимо. В группе контроля, третьей и четвертой группах динамика данных показателей была недостоверной.

Отмечено значимое улучшение некоторых показателей, отражающих процессы сердечного ремоделирования в группе принимавших небиволол и существенное улучшение диастолической функции правых и левых отделов сердца в первой и второй группах (табл.64, 65).

Таблица 64

Динамика некоторых структурно-функциональных показателей правых отделов сердца у больных ХОБЛ с ИБС через 1 год в зависимости от проведенной терапии в течение 12-месячного наблюдения($M \pm m$)

Показатели	Группы	Исходные показатели	Через 12 месяцев	% Изменений	Здоровые
КДО ПЖ, мл	группа контроля (n=17)	132,34±3,02	130,48±2,34	-1,5	112,9±3,9
	1-я группа (n=18)	134,84±2,10	122,32±2,18*#	-9,3	
	2-я группа (n=21)	132,38±3,14	125,54±2,14	-5,2	
	3-я группа (n=15)	133,82±2,98	129,40±2,12	-3,4	
	4-я группа (n=16)	133,30±2,12	128,34±1,84	-3,7	
КСО ПЖ, мл	группа контроля	69,82±3,06	68,94±2,42	-1,3	43,4±2,18
	1-я группа	69,90±2,48	60,18±2,12*#	-12,1	
	2-я группа	69,56±3,16	64,06±2,36	-7,9	
	3-я группа	68,78±3,02	65,72±2,48	-4,5	
	4-я группа	69,78±2,86	65,74±3,18	-5,7	
ТПС ПЖ, см	группа контроля	0,451±0,036	0,448±0,024	-0,7	0,29±0,02
	1-я группа	0,449±0,032	0,432±0,022	-3,8	
	2-я группа	0,450±0,018	0,434±0,028	-3,6	
	3-я группа	0,449±0,027	0,444±0,019	-1,2	
	4-я группа	0,448±0,022	0,437±0,021	-3,5	
ФВ ПЖ %	группа контроля	59,88±2,16	60,82±2,20	+1,5	64,6±1,32
	1-я группа	58,37±2,26	62,27±2,18	+6,6	
	2-я группа	57,28±2,14	60,84±2,26	+5,2	
	3-я группа	58,10±2,16	60,12±2,20	+3,4	
	4-я группа	58,46±2,09	61,36±2,10	+4,9	
Е/Атк	группа контроля	1,13±0,06	1,15±0,04	+1,7	1,54±0,04
	1-я группа	1,14±0,04	1,30±0,06*#	+14,4	
	2-я группа	1,10±0,05	1,23±0,04	+11,8	
	3-я группа	1,12±0,06	1,18±0,05	+5,3	
	4-я группа	1,09±0,05	1,16±0,03	+6,4	

Примечание: * – достоверные различия в группах между исходными показателями и через год (* – $p < 0,05$); # – достоверные различия между показателями группы контроля и 1-й группы через 12 месяцев (# – $p < 0,05$).

Таблица 65

Динамика некоторых структурно-функциональных показателей левых отделов сердца и общего периферического сопротивления в группах больных ХОБЛ с ИБС через 12 месяцев в зависимости от проведенной терапии (M±m)

Показатели	Группы	Исходно	Через 1 год	% Изменений	Здоровые
КДО ЛЖ, мл	группа контроля (n=17)	135,21±2,98	133,16±3,08	-1,6	116,6±2,76
	1-я группа (n=18)	137,20±2,58	122,8±2,37*#	-10,5	
	2-я группа (n=21)	136,40±2,42	130,22±2,43	-4,6	
	3-я группа (n=15)	135,74±2,09	133,24±2,02	-2,8	
	4-я группа (n=16)	137,18±2,98	132,92±2,72	-3,2	
КСО ЛЖ, мл	группа контроля	63,40±3,04	62,36±2,14	-1,7	46,3±1,89
	1-я группа	63,8±2,20	55,8±2,12*#	-12,6	
	2-я группа	63,24±3,04	59,46±2,16	-6	
	3-я группа	64,26±2,74	62,44± 2,10	-2,9	
	4-я группа	63,82±3,10	61,56±2,28	-3,7	
ТЗС ЛЖ, см	группа контроля	1,02±0,05	1,01±0,02	-0,1	0,86±0,02
	1-я группа	1,03±0,06	0,98±0,03	-4,9	
	2-я группа	1,04±0,07	1,01±0,06	-2,9	
	3-я группа	1,03±0,08	1,01±0,04	-1,9	
	4-я группа	1,04±0,04	1,02±0,03	-1,9	
ОПСС дин•с•см ⁻⁵	группа контроля	1572,22±29,82	1546,84±32,08	-1,4	1281,0±29,3
	1-я группа	1592,4±38,12	1428,26±28,08**##	-20,4	
	2-я группа	1582, 63±34,16	1456,61±48,4*	-8	
	3-я группа	1588, 32±28,42	1548,82±35,81	-2,5	
	4-я группа	1583,46 ±31,42	1508, 2±38,7	-4,8	
ФВ ЛЖ, %	группа контроля	57,44±2,10	59,14±2,37	+2,9	65,1±3,2
	1-я группа	56,82±2,12	61,28±2,10	+7,8	
	2-я группа	56,70±2,38	59,74±2,27	+5,3	
	3-я группа	58,32±2,18	60,46±2,10	+3,6	
	4-я группа	57,52±2,36	61,24±2,37	+6,4	
Е/А мк	группа контроля	1,22±0,03	1,25±0,02	+2,4	1,59±0,04
	1-я группа	1,18±0,06	1,38±0,08**##	+16,6	
	2-я группа	1,19±0,04	1,34±0,06*▪	+12,8	
	3-я группа	1,20±0,05	1,26±0,04	+5,0	
	4-я группа	1,19±0,03	1,28±0,06	+7,5	

Примечание: * – достоверные различия между исходными показателями и через год (* – p<0,05; ** – p<0,01); # – достоверные различия между показателями группы контроля и 1-й группы (# – p<0,05; ## – p<0,01); ▪ – достоверные различия между показателя группы контроля и 2-й группы через 12 месяцев (▪ – p<0,05).

При этом у пациентов первой группы в сравнении с группой контроля значительно ниже были показатели конечно-диастолического и конечно-систолического объемов левого и правого желудочков ($p < 0,05$), общее преиферическое сосудистое сопротивление ($p < 0,05$) и выше значения $E/Атк$ ($p < 0,05$) и $E/Амк$ ($p < 0,01$), отмечалась тенденция к уменьшению толщины задней стенки левого желудочка и толщины передней стенки правого желудочка и увеличению фракции выброса левого и правого желудочков. Во второй группе, по сравнению с контрольной группой, достоверно выше было только значение $E/Амк$ ($p < 0,05$). В третьей, четвертой группах и группе контроля существенной динамики изучаемых показателей не выявлено, хотя в данных группах положительные тенденции имелись, более заметные у пациентов, терапия которых была дополнена лечебной гимнастикой (третья группа). Известно, что регулярные физические тренировки оказывают положительное влияние на функциональное состояние и сократительную способность левого желудочка, что позитивно влияет и на легочную гемодинамику [14, 51, 463].

Необходимо отметить, что во всех группах больных изучаемые показатели уровня здоровых лиц не достигали.

Таким образом, включение в комплексную терапию ХОБЛ, сочетанной с ишемической болезнью сердца небиволола (1-я группа) в течение 12 месяцев позволило достоверно улучшить показатели легочной гемодинамики и некоторые структурно-функциональные параметры правых и левых отделов сердца у большинства больных. Снижение СрДЛА, максимальной скорости кровотока в легочной артерии, общего легочного сосудистого сопротивления у пациентов данной группы могло быть обусловлено вазодилатирующим эффектом небиволола и снижением жесткости крупных артерий [335]. Разгрузка малого круга кровообращения оказывала благоприятное влияние на сократительную функцию правого желудочка, которая имела тенденцию к повышению. Так фракция выброса правого желудочка увеличилась в первой группе на 6,4% против 2,9% в группе контроля, хотя и недостоверно.

Важно отметить положительное влияние розувастатина на функциональное состояние левого и правого желудочков, общее легочное и

общее периферическое сосудистое сопротивление, что дает возможность использовать данный препарат в комплексной терапии пациентов с сочетанным течением хронической обструктивной болезни сердца и ишемической болезни сердца с целью замедления сердечного ремоделирования и улучшения легочной гемодинамики. Улучшение функционального состояния левого желудочка у пациентов данной группы, очевидно, было связано с уменьшением ишемических изменений миокарда левого желудочка, улучшением коронарного кровообращения, снижением жесткости миокарда левого желудочка и улучшением состояния сосудистой стенки крупных артерий, что позитивно влияло на легочную и внутрисердечную гемодинамику.

Так, по данным объемной сфигмографии во всех группах показатели артериальной ригидности улучшались, по сравнению с исходными данными, более существенно в группах больных, принимавших небиволол и розувастатин (табл. 66).

При этом у пациентов, терапия которых была дополнена небивололом (1-й группа) и розувастатином (2-я группа), отмечалось достоверное снижение, по сравнению с группой контроля, значений PWV-аорта, индекса сосудистой жесткости R-CAVI и повышение индекса аугментации R-AI.

Также было отмечено, что группе пациентов, получавших в комплексном лечении лечебную гимнастику (4-я группа), по сравнению с группой контроля, отмечалась тенденция к снижению показателя PWV-аорта, индекса сосудистой жесткости R-CAVI и повышению индекса аугментации R-AI. В третьей группе динамика изучаемых показателей артериальной ригидности была однонаправленной, но менее заметной. Необходимо отметить, что в группе контроля существенных изменений артериальной ригидности в течение года не произошло.

Позитивное влияние небиволола на показатели артериальной ригидности объясняется его способностью модулировать синтез эндогенной окиси азота клетками эндотелия, тормозить пролиферацию гладкомышечных клеток и тем самым замедлять сосудистое ремоделирование [236].

Таблица 66

Динамика некоторых показателей артериальной ригидности в группах больных ХОБЛ с ИБС через 12 месяцев в зависимости от проведенной терапии (M±m)

Показатели	Группы	Исходно	Через 12 месяцев	% Изменений	Здоровые
PWV аорты (м/с)	группа контроля (n=17)	12,53±1,02	12,24±0,89	-2,4	6,88±0,93
	1-я группа (n=18)	12,48±0,86	9,66±0,48***#	-22,6	
	2-я группа (n=21)	12,52±0,78	10,24±0,45**■	-18,3	
	3-я группа (n=15)	13,14±0,98	12,54±0,68	-4,6	
	4-я группа (n=16)	12,54±0,98	10,82±0,73*	-13,8	
R-AI, ед.	группа контроля	0,98±0,04	0,99±0,02	+1,02	1,24±0,06
	1-я группа	0,96±0,03	1,16±0,04***##	+22,1	
	2-я группа	0,95±0,04	1,14±0,03***■■	+20	
	3-я группа	0,97±0,05	1,02±0,03	+5,1	
	4-я группа	0,98±0,05	1,07±0,04	+11,1	
R-CAVI, ед.	группа контроля	13,46±0,82	13,14±0,74	-2,4	6,94±0,32
	1-я группа	13,41±0,76	10,44±0,78***##	-20,1	
	2-я группа	13,25±0,66	10,22±0,38***■■	-22,1	
	3-я группа	12,98±0,74	12,36±0,44	-4,8	
	4-я группа	13,18±0,76	12,28±0,52	-6,9	

Примечание: * - достоверные различия в группах между исходными показателями и через год (* - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001); # - достоверные различия между показателями группы контроля и 1-й группой (# - p<0,05; ## - p<0,01); ■ - достоверные различия между показателями группы контроля и 2-й группой (■ - p<0,05; ■■ - p<0,01).

Известно, что наряду с гиполипидемическим действием, розувастатин оказывает противовоспалительный эффект путем подавления маркеров воспаления (плейотропное свойство), в результате чего улучшается функция эндотелия, снижается уровень С-реактивного протеина, подавляется пролиферативная активность гладкомышечных клеток артериального сосудистого русла.

По данным рандомизированных клинических исследований, доказана возможность получения обратного развития атеросклероза при приеме розувастатина как у лиц без ишемической болезни сердца (исследование METEOR) [333], так и у пациентов с документированным коронарным атеросклерозом и нормальным уровнем липидов плазмы

крови (исследование ASTEROID) [447], а также регресса атеросклеротического поражения стенки сонных артерий и уменьшение толщины комплекса интим-медиа на 0,0014 мм в год (исследование ORION) [410].

Положительное влияние физических тренировок на состояние сосудистой стенки связывают с изменением функционального состояния дыхательной и сердечно-сосудистой систем, что сопровождается повышением насыщения крови кислородом, изменением кислотно-щелочного равновесия, торможением гликолиза, повышением утилизации жирных кислот и увеличением кислородной емкости крови. Это приводит к снижению скорости кровотока, улучшению сократительной способности сердца, снижению периферического сосудистого сопротивления в малом круге кровообращения [174, 279]. Кроме того, в исследовании I.Vivodtzen et al., 2010, показано, что десятипроцентное снижение артериальной ригидности, полученное в результате физических упражнений, сравнимо с приемом статинов [522].

Следует отметить, что несмотря на достигнутый положительный эффект в отношении артериальной ригидности во всех группах больных изучаемые показатели значительно отличались от таковых у здоровых лиц.

Через 12 месяцев наблюдения изучаемые маркеры воспаления во всех группах имели достоверную положительную динамику (снижение) по сравнению с исходными данными (табл. 67). Несмотря на это, они значительно отличались от показателей у здоровых лиц, что свидетельствовало о продолжающемся хроническом персистирующем воспалении у больных ХОБЛ на фоне лечения. При этом в группе пациентов, терапия которых была дополнена розувастатином (2-я группа), в отличие от группы контроля, их динамика была более существенной. Так, во 2-й группе достигнуты существенное снижение уровня лейкоцитов ($p < 0,05$), фибриногена ($p < 0,05$), С-реактивного белка ($p < 0,01$) и ФНО- α ($p < 0,001$).

Согласно современным представлениям, повышение уровня высокочувствительного С-реактивного белка считается интегральным ответом организма человека на воспаление и нередко регистрируется у

больных с атеросклерозом [470, 471]. В исследованиях JUPITER [472], ANDROMEDA [267] доказано снижение уровня СРБ на фоне приема розувастатин (10 мг). Известно, что ФНО-а считается ключевым медиатором формирования и прогрессирования атеросклеротических поражений сосудов, а повышение его системной продукции рассматривают как одну из важных детерминант дестабилизации течения атеросклеротического процесса [156, 475].

Таблица 67

Динамика некоторых показателей маркеров системного воспаления в группах больных ХОБЛ сочетанной с ИБС через 12 месяцев в зависимости от проведенной терапии на амбулаторном этапе (M±m)

Показатели	Группы	Исходно	Через 1 2 месяцев	% Снижения	Здоровые
Лейкоциты x10 ⁹ /л	группа контроля (n=17)	10,81±1,04	7,29±1,24*	32,5	4,7±0,48
	1-я группа (n=18)	11,22±0,83	7,02±1,12*	37,4	
	2-я группа (n=21)	11,63±1,46	6,15±1,02**#	47,1	
	3-я группа (n=15)	11,82±1,34	6,02±1,28**■	49,1	
	4-я группа (n=16)	10,79±2,42	7,82±1,88*	38,9	
Фибриноген, г/л	группа контроля	4,84±0,15	3,72±0,20*	23,2	3,22±0,18
	1-я группа	4,72±0,20	3,54±0,18*	25	
	2-я группа	4,82±0,18	3,21±0,14**#	33,4	
	3-я группа	4,90±0,15	3,58±0,13*	26,9	
	4-я группа	4,82±0,20	3,49±0,15*	27,6	
СРБ, г/л	группа контроля	18,24±1,18	12,88±2,01*	29,4	2,18±0,43
	1-я группа	17,64±2,04	11,66±1,16*	33,9	
	2-я группа	18,91±2,28	5,32±2,26***##	71,9	
	3-я группа	16,97±2,96	8,15±3,16**■	52	
	4-я группа	17,14±2,66	11,72±1,54*	31,6	
ФНО-а, пг/л	группа контроля	18,57±1,41	11,93±2,32*	25,8	1,3±0,06
	1-я группа	17,68±1,98	11,85±2,03*	38,7	
	2-я группа	18,39±2,14	3,82±0,32***###	79,2	
	3-я группа	16,94±2,62	8,27±1,38*	47,1	
	4-я группа	17,62±2,26	10,86±1,58*	38,4	

Примечание: * – достоверные различия между исходными показателями и через год (* – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001); # – достоверные различия между показателями группы контроля и 2-й группы (# – p<0,05; ## – p<0,01); ■ – достоверные различия между показателями группы контроля и 3-й группы (■ – p<0,05).

Таким образом, наши исследования указывают на существенный противовоспалительный эффект розувастатина и определяют целесообразность использования данного препарата при хронической обструктивной болезни легких.

У пациентов третьей группы, получавших в комплексном лечении электрофорез с солевым осадком минеральной воды «Амурская-2» достоверно ниже группы контроля оказался только уровень лейкоцитов ($p < 0,05$) и С-реактивного белка ($p < 0,05$). Снижение данных показателей объясняется позитивным действием химических ингредиентов солевого осадка минеральной воды «Амурская-2» (меди, цинка, марганца, никеля кадмия, родона и др.), являющиеся пусковым звеном ферментативных и гуморальных реакций, что способствовало, как мы предполагаем, ослаблению воспалительного процесса. Между первой, четвертой группами и группой контроля значимых различий по изучаемым показателям не установлено.

Анализ показателей липидного спектра у больных хронической обструктивной болезнью легких сочетанной с ишемической болезнью сердца через двенадцать месяцев наблюдения характеризовался отсутствием динамики, за исключением второй группы пациентов, в комплексную терапию которых на амбулаторном этапе был включен розувастатин (табл. 68).

Необходимо отметить, что показатели, указывающие на гепатоксичность статинов (уровень АЛТ, АСТ) существенно не изменялись.

Целевых значений холестерина липопротеидов низкой плотности (менее 2,5 ммоль/л для больных высокого риска) по нашим данным нашего исследования достигли 71,4% больных, что в целом согласуется с результатами других современных исследований [483]. Положительные сдвиги в липидном спектре у больных, принимавших розувастатин, ассоциировались со снижением показателей ригидности сосудистой стенки о чем свидетельствует прямая достоверная взаимосвязь индекса сосудистой жесткости R-SAVI с уровнем общего холестерина ($r = 0,612$; $p < 0,001$) и холестерина липопротеидов низкой плотности ($r = 0,472$; $p < 0,01$).

Таблица 68

Динамика некоторых показателей липидного обмена в группах больных ХОБЛ с ИБС течение 12 месяцев в зависимости от проведенной терапии (M±m)

Показатели	Группы	Исходные-показатели	Через 12 месяцев	% Изменений	Здоровые
ОХС, моль/л	группа контроля (n=17)	5,49±0,46	5,34±0,38	-2,7	3,48±0,07
	1-я группа (n=18)	5,36±0,22	5,16±0,42	-3,2	
	2-я группа (n=21)	5,52±0,23	3,50±0,22*•	-47,6	
	3-я группа (n=15)	5,48±0,24	5,21±0,32	-4,9	
	4-я группа (n=16)	5,54±0,42	5,32±0,50	-3,9	
ХС ЛПНП, моль/л	группа контроля	3,78±0,06	3,72±0,10	-1,6	2,22±0,09
	1-я группа	3,84±0,07	3,76±0,14	-2,1	
	2-я группа	3,87±0,05	1,88±0,08*•	-51,5	
	3-я группа	3,86±0,10	3,76±0,12	-2,6	
	4-я группа	3,62±0,09	3,45±0,16	-4,7	
ХС ЛПВП, моль/л	группа контроля	1,06±0,02	1,08±0,02	+1,8	1,36±0,08
	1-я группа	1,04±0,03	1,07±0,03	+2,8	
	2-я группа	1,07±0,02	1,30±0,05*•	+21,4	
	3-я группа	1,08±0,04	1,12±0,03	+3,7	
	4-я группа	1,05±0,02	1,07±0,02	+1,9	

Примечание: * – достоверные различия во 2-й группе между исходными показателями и через год (* – p<0,001); • – достоверные различия между показателями группы контроля и 2-й группой (• – p<0,001).

В настоящее время комплексная легочная реабилитация становится «золотым стандартом» в лечении ХОБЛ. Известно, что важнейшим фактором, усугубляющим мышечную дисфункцию, является развитие гиподинамии, которая присуща пациентам ХОБЛ. Физические тренировки, помимо прямого улучшения функции периферической мускулатуры, способствуют улучшению настроения, мотивации, уменьшают симптомы болезни и улучшают функцию сердечно-сосудистой системы [375, 463].

К завершению годичного этапа наблюдения отмечалось увеличение исходного значения пройденной дистанции по тесту с шестиминутной ходьбой во всех группах (рис. 26). При этом значение данного показателя у пациентов, получавших в составе комплексной терапии лечебную гимнастику (4-я группа) и розувастатин (2-я группа) было значительно выше, чем в группе контроля.

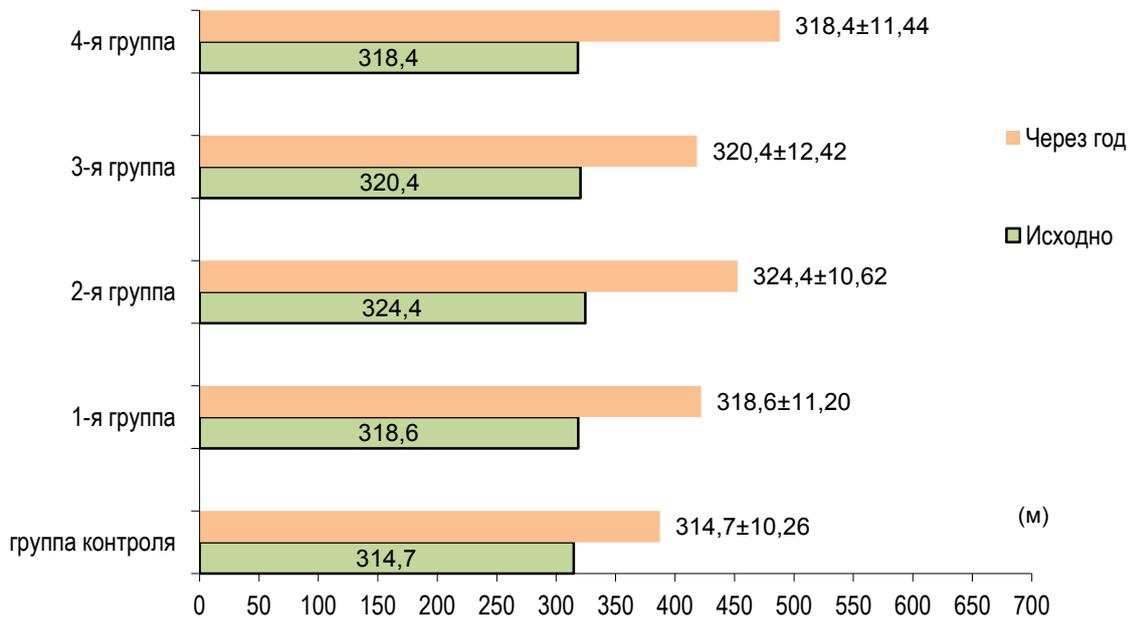


Рис. 26. Изменение пройденной дистанции по тесту 6 MWD ($M \pm m$) в группах больных ХОБЛ с ИБС через 12 месяцев наблюдения в зависимости от проведенной терапии (достоверные различия между исходными и показателями через 1 год: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; достоверные различия между показателями контрольной и 4-й группы через 1 год: # – $p < 0,01$; достоверные различия между показателями группы контроля и 2-й группой: ■ – $p < 0,05$).

Существенное повышение физической выносливости во второй группе объясняется положительным влиянием розувастатина на маркеры системного воспаления (ФНО- α , ИЛ-6), которые, согласно современным представлениям, играют важную роль в развитии дисфункции скелетных мышц, вследствие подавления продукции основного анаболического гормона – инсулиноподобного фактора роста I (IGF-I) [409, 437, 449]. Кроме того известно, что ФНО- α оказывает негативное действие на скелетные мышцы посредством активации фактора транскрипции NF- κ B, который нарушает дифференцировку и восстановление мышечной ткани, вследствие ингибирования экспрессии MyoD [437].

Через 12 месяцев наблюдения на фоне комплексной терапии улучшение самочувствия отмечено у 7 (41,1%) больных контрольной группы, 15 (83,3%) пациентов получавших небиволол ($p < 0,05$); 17 (85,7%) пациентов получавших розувастатин ($p < 0,05$); 13 (86,6%) паци-

ентов получавших лечение электрофорезом с осадком минеральной воды ($p < 0,05$); 15 (93,8%) пациентов получавших лечебную гимнастику ($p < 0,01$).

При анализе коморбидного течения ХОБЛ и ИБС в течение 12 месяцев наблюдения (**2-я конечная точка**) было установлено, что обострение ХОБЛ отмечалось у большинства пациентов всех наблюдаемых групп (табл. 69). Наряду с этим, частота обострения в группе контроля была достоверно выше, чем в первой ($p < 0,05$), второй ($p < 0,01$), третьей ($p < 0,01$) и четвертой группах ($p < 0,05$).

Таблица 69

Особенности течения ХОБЛ при ее сочетании с ИБС в течение 12 месяцев наблюдения

Показатели	Группа контроля (n=17)	1-я группа (n=18)	2-я группа (n=21)	3-я группа (n=15)	4-я группа (n=16)
	абс. число (%)	абс. число (%)	абс. число (%)	абс. число (%)	абс. число (%)
Число госпитализированных больных по поводу обострения ХОБЛ	13 (76,4)	6 (33,3) $\chi^2_1=4.933$ $p^1 < 0,05$	6 (23,3) $\chi^2_2=6.812$ $p^2 < 0,01$	4 (26,6) $\chi^2_3=6.063$ $p^3 < 0,01$	5 (31,3) $\chi^2_4=5.097$ $p^4 < 0,05$
Частота обострений ХОБЛ	2,28±0,24	1,64±0,12 $p^1 < 0,05$	1,22±0,15 $p^2 < 0,01$	1,18±0,18 $p^3 < 0,01$	1,22±0,20 $p^4 < 0,05$

Примечание: χ^2_1, p^1 – значение критерия альтернативного распределения показателей и уровень значимости различий между 1 группой и группой контроля; χ^2_2, p^2 – значение критерия альтернативного распределения показателей и уровень значимости различий между 2-й группой и группой контроля; χ^2_3, p^3 – значение критерия альтернативного распределения показателей и уровень значимости различий между 3 группой и группой контроля; χ^2_4, p^4 – значение критерия альтернативного распределения показателей и уровень значимости различий между 4-й группой и группой контроля.

Пациенты группы контроля в 76,4% случаев по поводу обострения ХОБЛ лечились стационарно, что было значительно чаще, чем в группах сравнения. За период наблюдения летальность была зафиксирована только в группе контроля в одном случае (5,8%) от инфаркта миокарда.

Уменьшение числа обострений ХОБЛ в группе пациентов, получавших в комплексном лечении небиволол, было связано с улучшением микроциркуляции в стенках бронхов, что сопровождалось улучшением ее репаративных качеств. Включение в комплексную терапию розувастатина способствовало снижению активности системного воспаления,

что сопровождалось уменьшением частоты обострений. Использование электрофореза солевого осадка минеральной воды «Амурская-2» вызывало стихание активности воспаления в бронхиальном дереве и улучшение саногенных способностей дыхательных путей, и возможно, активацию неспецифических факторов защиты. Лечебная гимнастика улучшала бронхиальный дренаж. Кроме того, как отмечено в работе некоторых авторов, физическая реабилитация способствует повышению устойчивости организма к неблагоприятным условиям внешней среды [14, 30, 128].

Необходимо отметить, что к завершению этапа исследования доля больных, которые посещали «ХОБЛ школу» и отказались от курения, составила 21,5%, что указывает на важность систематического проведения образовательных программ.

Таким образом, результаты проведенного двенадцатимесячного исследования лечения и реабилитации пациентов с коморбидным течением ХОБЛ и ишемической болезни сердца показали, что последовательное обучение больных в ХОБЛ-школе, целенаправленная комплексная медикаментозная и немедикаментозная терапия, приводит к лучшему контролю за симптомами данной микст-патологии, положительно влияет на функцию внешнего дыхания, замедляет процессы сердечно-сосудистого ремоделирования, улучшает кардиогемодинамику и повышает физическую выносливость у данной категории больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время коморбидность признана одной из актуальных проблем лечения внутренних болезней. Различные коморбидные состояния могут влиять на клинические исходы у пациентов с ХОБЛ больше, чем непосредственно нарушение бронхиальной проходимости [283, 490, 499, 514]. В значительной степени это относится к ХОБЛ и ишемической болезни сердца, которые в совокупности составляют 60% в структуре заболеваемости больных старших возрастных групп и занимают в настоящее время лидирующее положение среди причин нетрудоспособности, инвалидизации, смертности трудоспособного населения и высокими экономическими затратами на лечение [1, 22, 276, 344]. Особенно эта проблема актуальна в экстремальных условиях Северо-Востока страны, где клиника хронических заболеваний легких отличается более тяжелым течением, относительно быстрым развитием осложнений и увеличением летальности [68, 106, 134].

Несмотря на многообразие подходов и особенностей изучения клинико-функциональных проявлений хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца, вопросы взаимного влияния этих заболеваний, своевременной диагностики сопутствующей патологии, лечения, реабилитации, первичной и вторичной профилактики еще недостаточно изучены и являются дискуссионными, что побудило нас к изучению данной проблемы.

В нашем исследовании были отобраны наиболее часто встречающиеся группы патологических состояний: ХОБЛ II стадии (среднетяжелое течение) и стабильная стенокардия II функционального класса, как проявление ишемической болезни сердца.

На основании анализа литературы и собственных данных мы пришли к следующим выводам.

При совместном течении хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца признаки вовлечения в патологический процесс дыхательной и сердечно-сосудистой систем более вы-

раженные и ассоциируются с выраженностью системного воспаления, атерогенезом, гипоксемией и нарушением функционирования системного иммунитета, что отражает их отрицательное взаимовлияние на течение данной микст-патологии. Для сочетанного течения ХОБЛ и ИБС характерны утяжеление респираторных симптомов, высокая частота встречаемости атипичного течения стенокардии и модификация типичного ангинозного приступа, что выражается в увеличении его продолжительности, нетипичной локализации и иррадиации. Это диктует необходимость раннего выявления ишемической болезни сердца с целью профилактики кардиоваскулярных осложнений.

Для оптимизации ранней диагностики атипичного течения ИБС при хронической обструктивной болезни легких нами была разработана анкета и предложен способ диагностики атипичного течения стенокардии при ее сочетании с ХОБЛ и обострения ХОБЛ, в основе которых лежит оценка показателей цитолейкограммы гранулоцитосвязывающих лимфоцитов.

При коморбидной патологии существенно чаще выявляются признаки хронического легочного сердца, и увеличивается частота встречаемости бронхитического фенотипа хронической обструктивной болезни легких, что является прогностически неблагоприятным.

У больных хронической обструктивной болезни легких в ассоциации с ишемической болезнью сердца бронхиальная обструкция становится более выраженной и проявляется существенным снижением основных показателей функции внешнего дыхания. Нарушение функции внешнего дыхания ассоциируется с нарушением гемодинамики по малому кругу кровообращения, о чем свидетельствует выявленная корреляционная взаимосвязь уровня среднего давления в легочной артерии, максимальной скорости кровотока в легочной артерии и жизненной емкости легких и это необходимо учитывать при лечении данной категории больных.

Совместное течение хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца способствует развитию более значительной дисфункции миокарда левого желудочка. Это иллюстрируется существенным увеличением частоты встречаемости наджелудочковой и

желудочковой экстрасистолии, а также безболевой ишемии миокарда левого желудочка, которая ассоциируется с высокой частотой развития острых сердечно-сосудистых событий.

Коморбидная патология является существенным фактором, повышающим относительный риск формирования безболевой ишемии миокарда, что диктует необходимость активного ее выявления и своевременной коррекции с учетом патогенетических механизмов ее формирования, которыми, по данным проведенного исследования, являются гипоксемия, нарушения липидного обмена, бронхиальной проходимости, табакокурение, цитокиновый дисбаланс. Нами установлена возможность прогнозирования развития эпизодов безболевой ишемии миокарда у больных ХОБЛ сочетанной с ишемической болезнью сердца на основе оценки показателей цитокинового статуса (ФНО- α и ИЛ-4), что способствует улучшению своевременных профилактических мероприятий, направленных на предупреждение ее формирования и своевременной коррекции.

Определено, что мониторинг показателя «миокард», полученного в ходе дисперсионного картирования ЭКГ целесообразно использовать в качестве экспресс-оценки эффективности лечения и физической реабилитации больных с коморбидным течением хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца.

Утяжеление клинико-функционального течения хронической обструктивной болезни легких при ее сочетании с ишемической болезнью сопровождается большей выраженностью оксидативного стресса, активности воспаления, гипоксемии, изменениями в гемограмме, липидном спектре, плазменном гемостазе, что закономерно снижает качество жизни и толерантность больных к физической нагрузке и это необходимо учитывать при составлении индивидуальных лечебных и профилактических программ.

Для сочетанной патологии характерна своеобразность функционирования системного иммунитета. У больных с сочетанным течением хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца, в отличие от изолированно протекающих заболеваний, формируются более глубокое иммунодефицитное состояние с развитием кле-

точного, моноцитарно-фагоцитарного, интерлейкин-зависимого иммунодефицита с активацией аутоиммунных механизмов. При эмфизематозном фенотипе ХОБЛ цитокиновый дисбаланс выражен в большей степени. Нами отмечено, что даже в период ремиссии у большинства пациентов сохраняется цитокиновый дисбаланс, свидетельствующий о сохраняющемся персистирующем воспалении, что необходимо учитывать при лечении. Нарушения клеточного звена иммунитета ассоциируются с атерогенезом, системным воспалением, длительностью безболевой ишемии миокарда, что необходимо учитывать в целях профилактики кардиоваскулярных осложнений.

В нашем исследовании показано, что при коморбидном течении хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца активность системного воспаления существенно выше. Установлена возможность прогнозирования частоты обострения ХОБЛ в течение 12-месячного наблюдения при ее совместном течении с ИБС путем оценки показателей системного воспаления (С-реактивного белка, ФНО- α , ИЛ-8) и противовоспалительного ИЛ-4 с целью своевременной профилактики частоты обострения хронической обструктивной болезни легких. Для уточняющей диагностики обострения ХОБЛ в качестве дополнительного теста целесообразно использовать цитограмму гранулоцитосвязывающих лимфоцитов.

Сочетание хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца является существенным фактором формирования избыточной сосудистой жесткости, что способствует возрастанию кардиоваскулярного риска у данной категории больных. У пациентов ХОБЛ в сочетании с ИБС в большей степени нарушаются упруго-эластические свойства и функциональное состояние сосудистого эндотелия магистральных и периферических артерий, что выражается в существенном повышении каротидно-фemorальной и плече-лодыжечной скорости пульсовой волны, индекса сосудистой жесткости САVI и лодыжечно-плечевого индекса. При коморбидной патологии значительно чаще регистрируется патологическая каротидно-фemorальная скорость пульсовой волны, которая ассоциируется с высокой частотой и риском развития острых сердечно-сосудистых событий.

У пациентов с эмфизематозным фенотипом хронической обструктивной болезни легких, по сравнению с бронхитическим, ригидность сосудистой стенки крупных артерий значительно выше. Это сопровождается увеличением частоты кардиоваскулярных осложнений, что необходимо учитывать при лечении данной категории больных.

Предложенное использование функционального теста (проба с нитроглицерином) существенно дополняет традиционное сфигмографическое исследование. Это иллюстрируется, в частности тем, что среди больных хронической обструктивной болезни легких в сочетании с ишемической болезнью сердца существенно чаще выявляются пациенты с патологическим ответом скорости пульсовой волны R-PWV и изменением индекса сосудистой жесткости R-CAVI, что позволяет более точно оценить уровень кардиоваскулярного риска.

Патогенетическими механизмами, формирующими избыточную сосудистую жесткость у больных с хронической обструктивной болезнью легких и ишемической болезнью сердца, являются вентиляционные нарушения, гипоксия, системное воспаление, оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция, липидные нарушения, табакокурение, о чем свидетельствуют выявленные тесные корреляционные взаимосвязи PWV-аорта, R-AI, R-CAVI с $ОФВ_1$, SaO_2 , ФНО- α , СРБ, коэффициентом атерогенности, общим холестерином, индексом пероксидации, анамнезом курения. Следовательно, эффективность лечебных мероприятий, направленных на прекращение или замедление процессов сосудистого ремоделирования, во многом зависит от возможности своевременной коррекции указанных факторов.

Корреляционная взаимосвязь между PWV-аорта, R-AI, R-CAVI и приростом Дс на четвертой минуте пробы с нитроглицерином, чувствительностью плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии свидетельствует о том, что повышение артериальной ригидности и изменение функционального состояния эндотелия сосудов у больных хронической обструктивной болезнью легких сочетанной с ишемической болезнью сердца являются взаимосвязанными процессами. Следует считать, что повышение истинной артериальной жесткости является системным проявлением ХОБЛ и ее определение может явиться дополнительным

критерием оценки тяжести данной сочетанной патологии. Нами установлена возможность прогнозирования повышения индекса сосудистой жесткости R-SAVI, являющегося важнейшей характеристикой артериальной ригидности, у пациентов ХОБЛ, с сочетанной с ИБС, в течение 12 месяцев наблюдения путем оценки показателей системного воспаления (ФНО- α , СРБ) и противовоспалительного ИЛ-4, что способствует улучшению профилактических мероприятий, направленных на предупреждение развития кардиоваскулярных осложнений у данной категории больных.

При сочетанном течении хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца процессы структурно-функционального ремоделирования сердца выражены в большей степени, что является отражением отрицательного взаимовлияния коморбидной патологии на сердечно-сосудистую систему. У данной категории больных значительно чаще выявляется гипертрофия правого желудочка, концентрическое ремоделирование и концентрическая гипертрофия левого желудочка, легочная гипертензия и у всех больных развивается диастолическая дисфункция правого и левого желудочков по I типу (тип замедленной релаксации) и происходит перестройка центральной гемодинамики в сторону гипокинетического типа.

На структурно-функциональное состояние правых и левых отделов сердца у больных ХОБЛ в сочетании ишемической болезнью сердца существенное влияние оказывает артериальная жесткость и нарушение функции внешнего дыхания. Об этом свидетельствовали тесные корреляционные взаимосвязи между PWV-аорта, R-SAVI, C-AI и конечно-диастолическим размером левого желудочка, толщиной задней стенки левого желудочка, толщиной передней стенки правого желудочка, индексом массы миокарда левого желудочка, E/Амк и средним давлением в легочной артерии и между ОФВ₁ и максимальной скоростью кровотока левого желудочка.

Следовательно, эффективность лечебных мероприятий, направленных на прекращение или замедление процессов сердечного ремоделирования, во многом зависит от возможности снижения сосудистой жесткости и улучшения бронхиальной проходимости.

В нашем исследовании выявлено, что длительная комплексная терапия пациентов с хронической обструктивной болезнью легких при ее сочетании с ишемической болезнью сердца, дополненная β_1 -кардиоселективным адrenoблокатором III небивололом, ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы розувастатином и немедикаментозными методами имеет ряд преимуществ над общепринятой базисной терапией. Нами определено, что пролонгированное использование в составе комплексной терапии небиволола у больных хронической обструктивной болезнью легких сочетанной с ишемической болезнью сердца, не ухудшает бронхиальную проходимость, существенно замедляет процессы сердечно-сосудистого ремоделирования, значительно улучшает легочную гемодинамику, обеспечивает лучший контроль за течением данной ассоциированной патологии и повышает толерантность больных к физической нагрузке. Это позволяет рекомендовать включение данного препарата в лечебные программы пациентов, страдающих ХОБЛ в сочетании с ишемической болезнью сердца.

С целью подавления активности системного воспаления, снижения истинной артериальной жесткости при хронической обструктивной болезни легких сочетанной с ишемической болезнью сердца в комплексное длительное лечение больных целесообразно назначать розувастатин, что способствует улучшению внутрисердечной, легочной гемодинамики, обеспечивает лучший контроль над течением заболевания и значительно повышает толерантность больных к физической нагрузке.

Применение в составе комплексной терапии электрофореза с солевым осадком минеральной воды «Амурская-2» оказывает выраженное положительное влияние на большинство респираторных симптомов, функцию внешнего дыхания, толерантность больных к физической нагрузке и обеспечивает значительное снижение частоты обострения хронической обструктивной болезни легких при ее сочетании с ИБС, что существенно повышает эффективность стационарного и амбулаторного этапов лечения больных с микст-патологией. Это позволяет рекомендовать включение данного метода лечения в восстановительные лечебные программы пациентов, страдающих ХОБЛ, ассоциированной с ишемической болезнью сердца.

Установлена целесообразность включения в состав комплексной терапии больных хронической обструктивной болезнью легких, сочетанной с ишемической болезнью сердца ранней физической реабилитации с ее продолжением на амбулаторном этапе. Это подтверждается значительным улучшением клинического течения коморбидной патологии, замедлением процессов сердечно-сосудистого ремоделирования, падения легочной функции, улучшением кардиогемодинамики, повышением толерантности пациентов к физической нагрузке. Раннюю физическую реабилитацию больных с сочетанной патологией рекомендуется проводить с учетом разработанного алгоритма, в основе которого лежит балльная оценка клинических и электрокардиографических показателей, что позволяет персонализировать программу физической реабилитации данной категории больных.

Таким образом, в нашем исследовании установлены особенности клинико-функционального течения, ремоделирования сердечно-сосудистой системы, функционирования иммунной системы при совместном течении хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца, что значительно дополняет и расширяет современные представления о патогенетических механизмах взаимоотношения данной ассоциации, позволяет прогнозировать течение коморбидного состояния и оптимизировать программы индивидуального лечения и реабилитации.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдрахманова Г.М., Зулкарнеев Р.Х., Загидуллин Ш.З. Анализ лекарственной терапии при обострении хронической обструктивной болезнью легких с сопутствующей ишемической болезнью сердца // Медицинский вестник Башкортостана. 2010. №4. С. 51-55.
2. Абдуллаев А.Ю. Влияние табакокурения и производственных факторов на развитие хронической обструктивной болезни легких // Клиническая медицина. 2012. №3. С.34-37.
3. Абросимов В.Н. «Порочные круги» одышки и ХОБЛ // Одышка и ассоциированные синдромы: сб. научных трудов / под ред. В.Н. Абросимова. Рязань: Изд-во РГМУ, 2005. С. 7-16.
4. Авдеев Н. Системные эффекты у больных ХОБЛ // Врач. 2006. №12. С. 3-7.
5. Авдеев Н., Баймаканова Г.Е. ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания: механизмы ассоциации // Пульмонология. 2008. №1. С. 5-13.
6. Авдеев С.Н. Базисный препарат для терапии хронической обструктивной болезни легких // Consilium Medicum. 2011. Т.13, №3. С. 15-20.
7. Авдеев С.Н. Диспноэ: механизмы, оценка, терапия // Consilium Medicum. 2004. Т.6, №4. С.228.
8. Авдеев С.Н. Сердечно-сосудистые заболевания у больных ХОБЛ: проблемы выбора лекарственных препаратов // Атмосфера. 2008. № 2. С.3-7.
9. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание // Пульмонология. 2007. №2. С. 104-113.
10. Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е. Стратегия ведения кардиологического пациента, страдающего ХОБЛ. Кардио-пульмонологические взаимоотношения // Сердце. 2007. Т.6, №6. С. 305-309.
11. Аверьянов А.В., Зыков К.А. Роль протеазно-антипротеазного дисбаланса в развитии эмфиземы лёгких // Респираторная медицина. 2007. №1. С.29-34.
12. Аверьянов А.В., Зыков К.А. Хроническая обструктивная болезнь легких с частыми обострениями: возможные пути решения проблемы // Справочник поликлинического врача. 2009. №9. С. 1-4.
13. Агеев Ф.Т. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний. Ф.Т. Агеев // ЖСН. 2004. Т. 4, №1. С. 21-22.
14. Айрапетова Н.С., Рассулова М.А., Разумов А.Н. Обоснование и подходы к восстановительному лечению больных с хроническими заболеваниями органов дыхания // Пульмонология. 2007. №6. С. 104-108.
15. Айсанов З.Р. Пациенты с хронической обструктивной болезнью легких и сер-

- дечно-сосудистыми заболеваниями: лечение без компромиссов // *Consilium medicum*. 2011. Экстравыпуск. С. 19-22.
16. Алиева К.М. Ремоделирование и диастолическая дисфункция правого желудочка у больных хронической обструктивной болезнью легких пожилого и старческого возраста // *Пульмонология*. 2007. №5. С.80-83.
 17. Аляви А.Я., Розыходжаева Г.А. Дисфункция эндотелия. Ташкент, 2005. 68 с.
 18. Амиджанова Х.Г., Кауров Б.А. Старение, возрастзависимые болезни и некоторые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у лиц пожилого и старческого возраста // *Клиническая медицина*. 2011. №3. С.21-26.
 19. Амосова Е.Н. и др. Изменение содержания цитокинов в сыворотке у больных с диастолической сердечной недостаточностью // *Украинский кардиологический журнал*. 2003. №4. С. 62-64.
 20. Антонюк М.В., Хмелева Е.В. Особенности состояния иммунной системы у больных с коморбидным течением хронической обструктивной болезни легких и артериальной гипертонией // *Здоровье. Медицинская экология. Наука*. 2009. №4-5. С. 11-14.
 21. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии. М.: МЕД-пресс-информ, 2007. 296 с.
 22. Арутюнов Г.П. Сердечно-сосудистые заболевания и хроническая обструктивная болезнь легких – криминальные партнеры // *Consilium Medicum*. Экстравыпуск. 2011. С. 17-19.
 23. Архипов В.В. Хроническая обструктивная болезнь легких и хроническая сердечная недостаточность: особенности совместного течения // *Пульмонология*. 2010. №6. С. 3-34.
 24. Архипов В.В. Хроническая обструктивная болезнь легких: фармакоэкономические аспекты // *Пульмонология*. 2010. №4. С. 99-103.
 25. Бабанов С.А. Клинико-иммунологические особенности, факторы риска и прогнозирование течения хронической обструктивной болезни лёгких в крупном промышленном центре Среднего Поволжья: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. Самара, 2008. С. 7.
 26. Бабанов С.А., Агаркова И.А. Гендерные и возрастные особенности табачной зависимости среди городского населения в Среднем Поволжье // *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2009. Т.5. №2. С. 197-200.
 27. Баво М., Хохлов А.Л., Лилеева Е.Г. Клинико-экономический анализ ведения больных с хронической обструктивной болезнью легких // *Фарматека*. 2009. №19. С. 64-68.
 28. Багишева Н.В. Проблема диагностики заболеваний, связанных с бронхиальной обструкцией // *Сибирский медицинский журнал*. 2009. №8. С. 91-94.
 29. Багишева Н.В. Состояние окружающей среды и заболеваемость хронической

- обструктивной патологией легких // Кубанский научный медицинский вестник. 2009. №6. С. 87-90.
30. Бакшеев В.И. Клинико-функциональные аспекты кардиореспираторной патологии и новые подходы к диагностике и коррекции на амбулаторно-поликлиническом этапе: автореф. дис. д-ра мед. наук. М., 2011. 53 с.
31. Батыралиев Т.А. и др. Легочная гипертензия и правожелудочковая недостаточность. Часть IX. Традиционная терапия при первичной легочной гипертензии // Кардиология. 2007. №4. С. 74-82.
32. Бачинский О.Н., Бабкина В.П., Племенова Е.Ю. Системное воспаление при хронической обструктивной болезни легких различного генеза // Фундаментальные исследования. 2009. № 4 (приложение). С. 47-48.
33. Противовоспалительная терапия хронической обструктивной болезни легких / А.В.Безлепко и др. // Пульмонология. 2009. №4. С. 85-90.
34. Белевский А.С. Реабилитация больных с патологией легких // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2007. №4. С. 14-17.
35. Белялов Ф.И. Двенадцать тезисов коморбидности // Клиническая медицина. 2009. №12. С. 69-71.
36. Билецкий С.В. Эндотелиальная дисфункция и патология сердечно-сосудистой системы // Внутренняя медицина. 2008. №2. С. 22-26.
37. Бова А.А., Лапицкий Д.В. Хроническая обструктивная болезнь легких и ишемическая болезнь сердца: подходы к лечению сочетанной патологии // Клиническая медицина. 2009. №2. С. 8-12.
38. Боровков Н.Н., Григорьева Н.Ю. Клинико-функциональные особенности состояния сердца у больных стабильной стенокардией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких // Терапевтический архив. 2006. №12. С. 24-26.
39. Бродская Т.А. Функционально-метаболическая оценка артериальной ригидности при хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астме (клинико-экспериментальное исследование): дис. ... д-ра мед. наук. Владивосток, 2009. С. 216-240.
40. Бродская Т.А., Гельцер Б.И., Невзорова В.А. Артериальная ригидность и болезни органов дыхания: монография. Владивосток: Дальнаука, 2008. 248 с.
41. Бродская Т.А., Невзорова В.А. и др. Эндотелиальная дисфункция и болезни органов дыхания // Терапевтический Архив. 2007. №3. С. 76-84.
42. Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В., Демидова А.Л. Эндотелины и сердечно-сосудистая патология // Украинский кардиологический журнал. 2006. №1. С. 101-106.
43. Безболевая ишемия миокарда: патогенетические и патофизиологические механизмы / Н. Вахляева и др. // Российский кардиологический журнал. 2005.

- №4. С. 74-83.
44. Вертинская Н.В. Содистая реактивность и функциональное состояние кардиореспираторной системы у больных хронической обструктивной болезнью легких: дис... канд. мед. наук. Благовещенск, 2009. 160 с.
 45. Виткина Т.И., Хмелева Е.В., Антонюк М.В., Новгородцев А.Д. Влияние медицинского озона на иммунометаболический статус больных хроническим бронхитом и артериальной гипертензией // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2011. Вып. 40. С. 81-86.
 46. Войченко Т.Ю. Оценка риска жизнеугрожающих нарушений сердечного ритма при ишемической болезни сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Чита, 2007. 23 с.
 47. Воронкова О.О. Состояние системы провоспалительных цитокинов и неспецифических маркеров воспаления у больных ХОБЛ и динамика их на фоне лечения бронхолитическими средствами: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Минск, 2009. 26 с.
 48. Гвозденко Т.А., Минеева Е.Е., Антонюк М.В. Диагностические возможности полиреокардиографии при хронической обструктивной болезни легких // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2013. Вып. 48. С. 39-42.
 49. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких / пер. с англ.; под ред. А.Г. Чучалина. М.: Атмосфера, 2008. 96 с.
 50. Глова С.Е. и др. Скрининг сердечно-сосудистой патологии и ассоциированных поведенческих факторов риска у жителей г. Ростова-на-Дону. // Российский кардиологический журнал. 2006. №3. С. 1-5.
 51. Глотов А.В., Федорова Т.Н., Демченко В.Г. Клинические аспекты оценки реабилитационного потенциала больных хронической обструктивной болезнью легких // Терапевтический архив. 2008. №3. С. 33-39.
 52. Гнатюк О.П., Капитоненко Н.А., Манаков Л.Г. Организационные и методические аспекты раннего выявления хронического бронхита и ХОБЛ // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2012. Вып. 44. С. 14-19.
 53. Гноевых В.В. Оценка степени тяжести дыхательной недостаточности у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Клиническая медицина. 2007. №2. С. 20-23.
 54. Функционально-структурные изменения сердца при хронической обструктивной болезни легких в сочетании с ишемической болезнью сердца / И.Л. Горелик и др. // Пульмонология. 2010. №1. С. 100-105.
 55. Методы физио- и бальнеотерапии в комплексном восстановительном лечении больных хронической обструктивной болезнью легких / Л.Д. Госн и др. // Актуальные проблемы восст. медицины, курортологии и физиотерапии / Форум

- «Здравница-2009». URL: <http://www.sanatoria.ru/text.php?id=117>.
56. Новые методы электрокардиографии под ред. Грачева С.В., Иванова Г.Г., Сыркина А.Л. М.: Техносфера, 2007. С. 552.
57. Гребенщикова И.А., Волкова Э.Г., Левашов С.Ю. Сравнительное изучение структурно-функциональных показателей миокарда у пациентов с безболевым ишемией миокарда. Роль неотложной кардиологии в снижении смертности от сердечно-сосудистой патологии / III Всероссийская конференция «Неотложная кардиология – 2010». С. 12-14.
58. Ишемическая болезнь сердца и сопутствующая хроническая обструктивная болезнь легких: новый взгляд на сочетанное течение / Н.Ю. Григорьева и др. // Современные технологии в медицине. 2009. №2. С. 57-60.
59. Клиническая значимость жалоб и анамнеза у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких / Н.Ю. Григорьева и др. // Медицинский альманах. 2011. №3 (16). С. 110-112.
60. Эндотелиальная дисфункция у больных с сочетанием ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких / Н.Ю. Григорьева и др. // Клиническая медицина. 2009. №8. С. 41-43.
61. Григорьева Н.Ю. Современный взгляд на ремоделирование миокарда у больных стабильной стенокардией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. // Клиническая медицина. 2010. №4. С. 77-82.
62. Григорьева Н.Ю., Кузнецов А., Шарабрин Е. Основные принципы физической реабилитации при ХОБЛ // Врач. 2010. №10. С. 70-71.
63. Гусейнов А.А. Акустический анализ дыхательных звуков в диагностике заболеваний лёгких // Пульмонология. 2009. №2. С. 57-60.
64. Давидовская Е.И. Коморбидность при хронической обструктивной болезни легких. URL // www.belmapo.by/downloads. Раздел терапия. (Дата обращения: февраль 2010).
65. Дворецкий Л.И. Анемия у больных хронической обструктивной болезнью легких: коморбидность или системное проявление? // Пульмонология. 2012. №9. С.5-11.
66. Дворецкий Л.И., Сергеева Е.В. Пожилой больной хронической обструктивной болезнью легких и ассоциированная сердечно-сосудистая патология // Справочник поликлинического врача. 2006. Т.4, №9. С. 34-39.
67. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Рекомендации ВНОК III (пересмотр 2007 г.) // Приложение к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика». 2007. №6. С. 1-26, Прил. 3.
68. Добрых В.А., Колосов В.П., Пашковская О.С. Заболеваемость хроническим бронхитом и ХОБЛ среди мужского населения Приамурья // Дальневосточ-

- ный медицинский журнал. 2008. №2. С. 6-8.
69. Возможности использования ЭКГ-анализатора «КардиоВизор-06с» в функциональной диагностике и прогнозировании ишемии миокарда / Е.Н. Дудник и др. // Функциональная диагностика. 2005. №1. С. 8-14.
70. Загородникова С.И., Галактионова Л.П. Оксидантно-антиоксидантный статус больных хронической обструктивной болезнью лёгких и его изменение под влиянием интервальной нормобарической гипокситерапии // Респираторная медицина. 2008. №1. С. 44-47.
71. Коррекция эндотелиальной дисфункции у больных хроническим легочным сердцем ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента / В.С. Задионченко и др. // Сердечная недостаточность. 2007. №1. С. 8-13.
72. Зайцева А.В., Соловьева К.В. Клинико-функциональная оценка нестабильности сердца при безболевого ишемии миокарда // Клиническая медицина. 2011. №2. С. 21-24.
73. Закирова Н.Э. и др. Безболевого ишемия миокарда по данным суточного мониторинга ЭКГ у больных с нестабильной стенокардией // Функциональная диагностика. 2011. №1. С. 11.
74. Закирова Н.Э. Прогностическая значимость эпизодов безболевого ишемии миокарда и эндотелиальной дисфункции при нестабильной стенокардии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008. Т.7, №6, прил. 1. С. 126-127.
75. Зарубина Е.Г., Мишина Е.А., Осадчук М.А. Роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе сочетанных сердечно-легочных заболеваний // Клиническая медицина. 2006. №5. С. 31-37.
76. Возможности реабилитации больных хроническим бронхитом в условиях курорта «Тинаки» / А.Л. Иванов, М.А. Орлов, Е.А. Орлова и др. // РеаСпоМед 2007: Материалы 1-го Всероссийского съезда врачей восстановительной медицины. Москва, 2007. С. 114.
77. Иванова Н.Л. Комплексная реабилитация больных с хронической обструктивной болезнью легких // Медицина и качество жизни. 2010. №4. С. 37.
78. Скорость распространения пульсовой волны в оценке эндотелиальной дисфункции у больных сердечной недостаточностью ишемической этиологии / О.В.Илюхин и др. // Сердечная недостаточность. 2005. Т.6, №1. С. 16-18.
79. Иосифова Э.К., Попова М.А. Повышение эффективности лечения хронической сердечной недостаточности у больных с сочетанием ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких // Вестник Сургутского государственного педагогического университета. 2009. №1. С. 66-74.
80. Рациональная фармакотерапия хронической обструктивной болезни легких у лиц пожилого возраста в сочетании с нарушениями ритма сердца: место β-

- адреноблокатора бисопролола / Д.А. Кадаева и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010. №5. С. 41-46.
81. Кадаева Д.А., Масуев К.А., Ибрагимова М.И. Оценка эффективности и безопасности применения селективных β -адреноблокаторов небиволола и бисопролола при нарушениях ритма сердца у больных ХОБЛ пожилого и старческого возраста // Пульмонология. 2009. №5. С. 68-72.
82. Нарушения метаболического статуса у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / Е.П. Калинина и др. // Терапевтический архив. 2007. №3. С. 15-17.
83. Калинина Е.П., Исаченко Е.Г. Определение тяжести течения хронической обструктивной болезни легких по уровню секреции TNF α и IL-8 // Аллергология. 2005. №3. С. 27-29.
84. Канаев Н.Н., Шик Л.Л. Руководство по клинической физиологии дыхания / под ред. Л.Л. Шика, Н.Н. Канаева. Л.: Медицина, 1980. С. 273-277.
85. Капелько В.И. Эволюция концепции и метаболическая основа ишемической дисфункции миокарда // Кардиология. 2005. №9. С.55-61.
86. Капустина В.А. Овчаренко С.И. Качество жизни больных хронической обструктивной болезнью легких в условиях антиоксидантной терапии // Материалы X конгресса по болезням органов дыхания. М., 2010. С. 405-406.
87. Кардиология: национальное руководство / под ред. Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. С. 624-665.
88. Кароли Н.А., Ребров А.П. Коморбидность у больных хронической обструктивной болезнью легких: место кардиоваскулярной патологии // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2009. №4. С. 9-16.
89. Кароли Н.А., Ребров А.П. Системное воспаление у больных ХОБЛ // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 16-й: сборник трудов. СПб., 2006. С. 222.
90. Кароли Н.А., Ребров А.П. Факторы риска смерти пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Клиническая медицина. 2008. №3. С.18-24.
91. Качество жизни больных хронической обструктивной болезнью лёгких в России: результаты многоцентрового популяционного исследования «ИКАР-ХОБЛ» / А.Г. Чучалин и др. // Пульмонология. 2005. Т.1. С.93-102.
92. Квасникова Ю.В., Меньшикова И.Г., Лоскутова Н.В. Коморбидные психопатологические расстройства у больных хронической обструктивной болезнью легких // Дальневосточный медицинский журнал. 2011. №4. С. 21-23.
93. Киреев С.А. и др. ХОБЛ в сочетании с метаболическим синдромом: особенности клинических проявлений и лабораторные показатели системного воспаления // Биомедицина. 2010. №4. С. 40-45.
94. Кисилевич Р.Ж., Скварко С.И. Определение витамина Е в сыворотке крови //

- Лабораторное дело. 1972. №8. С. 473-475.
95. Клестер Е. Б. Хроническая обструктивная болезнь легких в ассоциации с сопутствующими болезнями системы кровообращения, органов пищеварения, мочеполовой системы. Особенности клиники, течения, оптимизация комплексного лечения: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Барнаул, 2009. С. 28.
 96. Клестер Е.Б., Шойхет Я.Н. Особенности лечения хронической обструктивной болезни легких при сочетанной патологии // Клиническая медицина. 2009. № 10. С. 42-46.
 97. Клинические нагрузочные тесты // Секреты пульмонологии: пер. с англ. / под ред. О.Ф. Колодкиной. М.: МЕДпресс-информ., 2004. С. 71-78.
 98. Клинические рекомендации. Пульмонология / под ред. А.Г. Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. С. 171-215.
 99. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. V том. / под ред. В.В. Митькова, В.А. Сандрикова. М.: Видар, 1998. С. 360: ил.
 100. Клячкина И.Л., Дмитриев Ю.К. Лечение нетяжелых обострений хронической обструктивной болезни легких // Клиническая медицина. 2012. №3. С.69-73.
 101. Фенотипы дислипидемий у пациентов с хроническими заболеваниями бронхолегочной системы / В.В. Кнышова и др. // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2014. Вып. 51. С. 20-27.
 102. Козлова Л.И., Айсанов З.Р., Чучалин А.Г. В чем опасность длительного применения β -блокаторов у больных ишемической болезнью сердца с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких // Терапевтический архив. 2005. №3. С. 18-23.
 103. Кокосов А.Н., Александрова Н.И. Диагностика и клиническая картина хронической обструктивной болезни легких, дифференциальный диагноз Хронический бронхит и обструктивная болезнь легких / под ред. А.Н. Кокосова. СПб.: Лань, 2002. С. 148-156.
 104. Колосов В.П. Профилактика неспецифических заболеваний легких в сельской местности дальневосточного региона: автореф. дис... д-ра мед. наук. М., 1991.
 105. Эпидемиологические особенности и динамика показателей респираторного здоровья населения на территории дальневосточного региона России / В.П.Колосов, М.Т. Луценко, Л.Г. Манаков и др. // Дальневосточный медицинский журнал. 2009. №1. С. 101-103.
 106. Колосов В.П., В.И. Павленко. Прогнозирование частоты обострения хронической обструктивной болезни легких сочетанной с ишемической болезнью сердца // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2012. Вып. 45. С. 35-37.
 107. Колосов В.П., Манаков Л.Г. Респираторное здоровье населения и основные направления оптимизации пульмонологической помощи на территории даль-

- невосточного федерального округа // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2011. Вып. 40. С. 9-15.
108. Колосов В.П., Манаков Л.Г., Перельман Ю.М. Скрининговая оценка хронических респираторных заболеваний: итоги реализации I этапа проекта ВОЗ-GARD на территории Амурской области // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2012. Вып. 46. С.8-18.
109. Колосов В.П., Павленко В.И. Прогнозирование частоты обострения хронической обструктивной болезни легких, сочетанной с ишемической болезнью сердца // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2012. Вып. 45. С. 35-37.
110. Колосов В.П., Перельман Ю.М., Гельцер Б.И. Реактивность дыхательных путей при хронической обструктивной болезни легких. Владивосток: Дальнаука, 2006. 184 с.
111. Колосов В.П., Перельман Ю.М., Кожаева В.Б., Колосов А.В. Клинико-микробиологические особенности течения хронической обструктивной болезни легких у фермеров. Благовещенск: ГУ ДНЦ ФПД СО РАМН, 2005. 164 с.
112. Колосов В.П., Перельман Ю.М., Ульянычев Н.В. Методологические подходы к разработке технологий прогнозирования в пульмонологии // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2006. Вып. 22. С. 20-23.
113. Колосов В.П., Перельман Ю.М., Ульянычев Н.В. Пути построения прогнозных моделей в пульмонологии // Информатика и системы управления. 2005. №2 (10). С. 64-71.
114. Колосов В.П., Трофимова А.Ю., Нарышкина С.В. Качество жизни больных хронической обструктивной болезнью легких. Благовещенск, 2011. 132 с.
115. Колотова Е. В. Диагностика и прогнозирование физической работоспособности, функционального состояния дыхательной системы больных хронической обструктивной болезни легких при длительном динамическом наблюдении: автореф. ...канд. мед. наук. Благовещенск, 2009. С. 26.
116. Колотова Е.В. Долговременная динамика толерантности к физической нагрузке и ее прогнозирование у больных хронической обструктивной болезнью лёгких (обзор литературы) // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2009. Вып. 34. С. 45-48.
117. Колпакова А.Ф., Бургарт Т.В., Максимов Н.Г. Потеря массы тела как проявление системного эффекта воспаления при хронической обструктивной болезни легких // Сибирский медицинский журнал. 2007. №6. С. 48-50.
118. Королюк М.Д., Иванова Л.И., Майорова И.Г. Метод определения активности каталазы // Лабораторное дело. 1988. №1. С.16-18.
119. Коростелев А.А. и др. Цитокины, Интерлейкины, монокины и лимфокины. Значение в регуляции иммунного ответа и мсжсистемных взаимодействий: метод. рекомендации. Кемерово, 2005. С. 70.

120. Косарев В.В., Бабанов С.А. ХОБЛ: факторы риска, профилактика и лечение // Вестник семейной медицины. 2010. №1. С. 10-13.
121. Косов А.И., Жестков А.В. Иммунный гомеостаз при заболеваниях легких // Вестник СГЭУ. 2006. №6 (24). С. 253-254.
122. Эффективность небиволола у больных с ишемической болезнью сердца и сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких / А.А. Котляров и др. // Клиническая медицина. 2011. №1. С. 44-48.
123. Цитокиновый статус больных хроническими обструктивными болезнями легких и его связь с функциональным состоянием костной ткани / Е.А. Кочеткова и др. // Терапевтический архив. 2004. №3. С. 23-27.
124. Измерение жесткости артерий и ее клиническое значение / М.С. Кочкина и др. // Кардиология. 2005. №1. С. 63-71.
125. Кошелева Н.А., Ребров А.П. Факторы риска сердечно-сосудистых осложнений у больных хронической сердечной недостаточностью: фокус на артериальную жесткость // Сердечная недостаточность. 2011. Т.12, №3(65). С. 136-141.
126. Кривонос П.С., Крыжановский В.Л., Лаптев А.Н. Функциональные методы исследования легких: Минск, 2009. С. 240.
127. Кубышева Н.И., Постникова Л.Б. Системное воспаление: перспектива исследований, диагностики и лечения хронической обструктивной болезни легких // Клиническая геронтология. 2007. №7. С. 50-56.
128. Кузнецов А., Григорьева Н., Шарабрин Е. Основные принципы реабилитации при ХОБЛ // Врач. 2010. №10. С.70-71.
129. Кузнецова Т.А. Динамика гуморальных факторов естественной резистентности у больных хроническими обструктивными болезнями легких под влиянием иммунокоррекции // Цитокины и воспаление. 2007. № 4. С. 14-16.
130. Особенности метаболических нарушений при ремиссии хронической обструктивной болезни легких с сопутствующей кардиальной патологией / О.Ю. Кытикова, Н.Д. Татаркина, Т.А. Гвозденко и др. // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2012. Вып. 43. С. 40-43.
131. Системная оценка иммунометаболических нарушений и подходы к их коррекции у больных ХОБЛ старших возрастных групп // О.Ю. Кытикова, Т.А. Гвозденко, Л.В. Веремчук, Т.И. Виткина // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2014. Вып. 51. С. 28-32.
132. Лазебник Л.Б. Старение и полиморбидность // Консилиум Медикум. 2005. №12.
133. Лазебник Л.Б., Конев Ю.В., Ефремов Л.И. Некоторые особенности клинической картины и диагностики при полиморбидности // Consilium Medicum. 2008. Т.10, №12. С. 34-37.
134. Ландышев Ю.С., Леншин А.В. Руководство по пульмонологии. Благовещенск:

- РИО, 2003. 184 с.
135. Лещенко И.В., Баранова И.И. Выбор фиксированных комбинаций лекарственных средств в терапии хронической обструктивной болезни легких // *Consilium Medicum*. 2010. Т.12, №3. С. 5-11.
136. Лисаченко Г.В., Шабалдин А.В., Кострова Т.О. Клинико-иммунологические аспекты хронической обструктивной болезни легких // *Медицинская иммунология*. 2010. №3. С. 207-212.
137. Макарова М.А., Авдеев С.Н. Артериальная ригидность и эндотелиальная дисфункция у больных хронической обструктивной болезнью легких // *Пульмонология*. 2011. №4. С. 109-117.
138. Малявин А.Г., Епифанов В.А., Глазкова И.И. Реабилитация при заболеваниях органов дыхания. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. С. 352.
139. Манаков Л.Г. Эпидемиология болезней респираторной системы на территории дальневосточного региона / Л.Г. Манаков, В.П. Колосов, Е.А. Еничева и др. // *Бюл. физиол. и патол. дыхания*. 2007. Вып. 27. С. 30-32.
140. Манаков Л.Г., Колосов В.П., Серова А.А., Гордейчук И.Н. Эпидемиологические особенности болезней органов дыхания на территории Дальневосточного региона // *Бюл. физиол. и патол. дыхания*. 2009. №33. С. 34-38
141. Манаков Л.Г., Полянская Е.В. Социально-экономический ущерб от болезней органов дыхания // *Бюл. физиол. и патол. дыхания*. 2011. Вып. 42. С. 70-72.
142. Марцевич С.Ю., Колтунов И.Е., Кутишенко Н.П. Преходящая ишемия миокарда при хронической ишемической болезни сердца: способы выявления и стратегия лечения // *Терапевтический архив*. 2003. №1. С.69-71.
143. Маянский Д.Н., Щербакова В.И., Макарова О.П. Комплексная оценка фагоцитарной функции фагоцитов при воспалительных заболеваниях: метод. рекомендации. Новосибирск, 1998.
144. Методические рекомендации по применению унифицированных микробиологических методов исследования в клинической диагностической лаборатории. 1985. Приложение 1 к приказу Минздрава СССР №535. М., 1986. С. 18.
145. Физическая тренировка – универсальный метод легочной реабилитации больных хронической обструктивной болезнью легких / Н.Н.Мещерякова и др. // *Терапевтический архив*. 2012. Т.84, №3. С. 17-21.
146. Мещерякова Н.Н. Физическая реабилитация для больных ХОБЛ. Четвертая московская ассамблея «Здоровье столицы». 2005. С. 112.
147. Мещерякова Н.Н., Черняк А.В. Влияние методов ВЧ-осцилляции грудной клетки на функциональное состояние легких // *Пульмонология*. 2011. №5. С. 57-60.
148. Милютин О.В., Чичерина Е.Н. Роль хронического воспалительного процесса в прогрессировании атеросклероза у пациентов с хронической обструктивной

- болезнью легких в сочетании с артериальной гипертонией // Пульмонология. 2009. №3. С. 43-46.
149. Новый автоматизированный метод определения скорости распространения пульсовой волны / В.А. Милягин и др. // Функциональная диагностика. 2004. №1. С. 33-39.
150. Миррахимов М.М., Колосов В.П., Сооронбаев Т.М., Перельман Ю.М. Респираторная система в экстремальных природных условиях. Бишкек: Турар, 2011.- 140 с.
151. Мишина Е.А. Клинико-патогенетические характеристики хронической обструктивной болезни легких в сочетании со стабильной стенокардией напряжения: клинико-экспериментальное исследование: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М., 2006. 26 с.
152. Моткина Е.В., Невзорова В.А. Функциональное состояние сосудистого эндотелия и хроническое воспаление при ХОБЛ // Тихоокеанский медицинский журнал. 2005. №2. С. 34-37.
153. Клиническая ультразвуковая диагностика. Руководство для врачей / Н.М. Мухарлямов, Ю.Н. Беленков, О.Ю. Атьков. М., 1987. 275 с.
154. Мухарлямов Ф.Ю., Лядов К.В., Смирнова М.И. // Актуальные вопросы немедикаментозного лечения больных хронической обструктивной болезнью легких // II Международный конгресс «Восстановительная медицина и реабилитация», 20-21 сентября 2005. URL: http://expodata.ru/~expopress/2005/mr/mr05_tez_muharliamov.php.
155. Мухин Н.А., Моисеев В.С., Мартынова А.И. Внутренние болезни. Т.1. 2010. С. 69-70.
156. Насонов Е.Л. Иммунологические маркеры атеросклероза // Терапевтический архив. 2002. №5. С. 80-85.
157. Генетический полиморфизм термочувствительных катионных каналов TRPM8 как фактор предрасположенности к холодовой гиперреактивности дыхательных путей у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких / Д.Е.Наумов и др. // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2012. Вып. 45. С. 8-14.
158. Невзорова В.А., Бархатова Д.А. Системное воспаление и состояние скелетной мускулатуры больных хронической обструктивной болезнью легких // Терапевтический архив. 2008. №3. С. 85-90.
159. Невзорова В.А., Шекунова О.И., Бродская Т.А. Состояние жесткости аорты при хронической обструктивной болезни легких, сочетающейся с ишемической болезнью сердца // Терапевтический архив. 2010. №3. С. 18-22.
160. Сосудистая жесткость и скорость распространения пульсовой волны: новые факторы риска сердечно-сосудистых осложнений и мишени для фармакотерапии / С.В. Недогада и др. // Consilium medicum: Болезни сердца и сосудов.

2006. №4. С. 25-29.
161. Ремоделирование сердца при хронической обструктивной болезни легких с разной степенью легочной гипертензии при применении ингибиторов АПФ / А.А.Некрасов и др. // Пульмонология. 2012. №2. С. 52-55.
162. Некрасов А.А. Иммуновоспалительные механизмы в ремоделировании сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких // Сердечная недостаточность. 2011. Т.12, № 1(63). С. 42-46.
163. Некрасов А.А., Кузнецов А.Н. Сочетание ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких в гериатрической практике: легочная гемодинамика и морфофункциональное состояние миокарда // Клиническая геронтология. 2006. № 8. С. 16-19.
164. Никитин Ю.П. Артериальная жесткость: показатели, методы определения и методологические трудности // Кардиология. 2005. №11. С. 113-120.
165. Взаимосвязь модификации состава жирных кислот с формированием системного воспаления при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких / Т.П. Новгородцева, Ю.К. Караман, М.В. Антонюк и др. // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2013. Вып. 49. С. 16-23.
166. Овчаренко С.И. Хроническая обструктивная болезнь легких: ситуация в России и пути ее преодоления // Пульмонология. 2011. №6. С. 69-72.
167. Овчаренко С.И., Литвинова И.В., Маколкин В.И. Селективные β -адреноблокаторы (небиволол и метопролола сукцинат) в терапии больных артериальной гипертензией и/или ишемической болезнью сердца в сочетании с бронхообструктивным синдромом: оценка эффективности и безопасности // Пульмонология. 2008. №3. С. 28-34.
168. Овчинников А.Г., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Методические аспекты применения доплер-эхокардиографии в диагностике диастолической дисфункции левого желудочка. URL: www.consiliummedicum.com. (дата обращения 23.12.2009).
169. Особенности функционирования мукоцилиарного клиренса у больных хронической обструктивной болезнью легких в летний и зимний периоды года / А.Н. Одиреев, А.В. Колосов, В.П. Колосов др. // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2013. Вып. 50. С. 44-50.
170. Одышка: механизмы, оценка, лечение. Консенсус. Официальный документ Американского торакального общества принятый советом директоров Американского торакального общества в июне 1998 г. // Пульмонология. 2005. №2. С. 9-36.
171. Диагностическая и клиническая значимость метода оценки сосудистой жесткости сердечно-лодыжечного сосудистого индекса / В.Э. Олейникова и др. // Терапевтический архив. 2010. № 9. С. 68-72.

172. Орлов В.Н.. Руководство по электрокардиографии. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 1997. 528 с.
173. Комплексная реабилитация больных хронической обструктивной болезнью легких в условиях поликлиники: монография / сост.: М.А. Орлов, Б.Н. Левитан, Е.А. Орлова, А.Л. Иванов. Астрахань. 2009. 150 с.
174. Орлов М.А. Клинико-патогенетические основы и комплексные программы реабилитации больных хронической обструктивной болезнью легких: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. Астрахань, 2009. 50 с.
175. Орлова А.Я. Жесткость артерий как предиктор сердечно-сосудистых осложнений при ишемической болезни сердца // Терапевтический архив. 2010. №1. С. 68-73.
176. Орлова Я.А., Агеев Ф.Т. Жесткость артерий как интегральный показатель сердечно-сосудистого риска: физиология, методы оценки и медикаментозной коррекции // Сердце. 2006. №5. С. 65-69.
177. Артериальная ригидность – маркер развития сердечно-сосудистых заболеваний / Э.Н. Оттева и др. // Клиническая медицина. 2012. №.1. С.4-12.
178. Способ лечения хронической обструктивной болезни легких: пат. РФ №2372948 / В.И. Павленко; патентообладатель ГБОУ ВПО «Амурская государственная медицинская академия» МЗСР России.
179. Способ уточняющей диагностики обострения хронической обструктивной болезни легких: пат. РФ №2428696 / В.И. Павленко; патентообладатель ГБОУ ВПО «Амурская государственная медицинская академия» МЗСР России.
180. Павленко В.И., Нарышкина С.В. Клинико-функциональное течение хронической обструктивной болезни легких, ассоциированной с ишемической болезнью сердца на фоне комплексной терапии с применением небиволола // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2012. Вып. 43. С. 34-39
181. Павленко В.И., Нарышкина С.В. Дополнительные неинвазивные критерии ранней диагностики артериосклероза у больных хронической обструктивной болезнью легких // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2010. Вып. 37. С. 33-36.
182. Павленко В.И., Нарышкина С.В., Колосов В.П. Клинико-функциональное течение хронической обструктивной болезни легких в сочетании с ишемической болезнью сердца на фоне комплексной терапии с применением крестора // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2012. Вып. 45. С. 29-34.
183. Способ дифференциальной диагностики хронического обструктивного бронхита и бронхиальной астмы смешанного генеза: пат. РФ №2178176 / В.И. Павленко, В.Ф. Ушаков; патентообладатель ГБОУ ВПО «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социальной защиты России.
184. Способ ранней диагностики стенокардии напряжения типичного и атипичного

- течения при хронической обструктивной болезни легких: пат. РФ №2414847 / В.И. Павленко; патентообладатель ГБОУ ВПО «Амурская государственная медицинская академия» МЗСР России.
185. Палеев Н.Р., Палеев Ф.Н. Цитокины и их роль в патогенезе заболеваний сердца // Клиническая медицина. 2004. №5. С. 4-7.
186. Парохотько Н.А., Лаптева И.М. Влияние легочной гипертензии на толерантность к физической нагрузке больных хронической обструктивной болезнью легких // Пульмонология. 2012. №9. С. 56-59.
187. Перельман Ю.М., Колосов В.П., Приходько А.Г. Влияние климатических факторов на формирование и течение хронической обструктивной болезни легких // Хроническая обструктивная болезнь легких / под ред. А.Г. Чучалина. М.: Атмосфера, 2008. С. 61-81.
188. Особенности функционирования респираторной и сердечно-сосудистой систем больных бронхиальной астмой в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких / А.Б. Пирогов, В.П. Колосов, Ю.М. Перельман, Ю.О.Крылова, И.Н.Лукьянов // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2008. Вып. 28. С. 7-11.
189. Погорелов В.Н, Денисова С.В. Кардиопульмональная взаимосвязь между ишемической болезнью сердца и хронической обструктивной болезнью легких // Экспериментальная и клиническая медицина. 2009. №3. С. 33-36.
190. Покровский В.И., Виноградов Н.А. Оксид азота, его физиологические и патофизиологические свойства // Терапевтический архив. 2005. №1. С. 82-87.
191. Распространенность и основные этиологические факторы хронической одышки у пациентов кардиологической клиники/ М.Г. Полтавская и др. // Материалы Всерос. конф. общества специалистов по сердечной недостаточности. М., 2005. С. 48.
192. Роль эндотелиальной дисфункции и неоангиогенеза в развитии пневмосклероза и легочной гипертензии при обычной интерстициальной пневмонии / Е.Н.Попова и др. // Терапевтический архив. 2004. №5. С. 16-21.
193. Особенности содержания эндотелина-1 и эндобронхиальной концентрации метаболитов оксида азота при хронической обструктивной болезни легких / Л.Б.Постникова и др. // Пульмонология. 2010. №3. С. 108-112.
194. Связь компонентов системного Т-клеточного иммунитета с индикаторами топического воспаления при хронической обструктивной болезни легких / Л.Б.Постникова и др. // 15 Нац. конгресс по болезням органов дыхания: сб. тезисов. М., 2005. С. 241.
195. Легочная гипертензия и диастолическая дисфункция сердца у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ пожилого возраста / С.А. Прибылов и др. // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2009. №4. С. 80-88.

196. Прибылов С.А. Провоспалительные цитокины при хронической обструктивной болезни легких // Вестник новых медицинских технологий. 2007. Т.10, №1. С. 25-28.
197. Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Колосов В.П. Гиперреактивность дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука, 2011. 204 с.
198. Прозорова Г.Г., Волкорезов И.А., Пашкова О.В. Системное воспаление и особенности клинического течения хронической обструктивной болезни легких // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. 2009. №3. С. 34-40.
199. Протокол испытаний солевого осадка минеральной воды «Амурская-2» №3499 от 13.11.2011. МЗ РФ. Центр госэпиднадзора в Амурской области. Аккредитованный испытательный лабораторный центр. Благовещенск, 2011.
200. Пульмонология: национальное руководство / под ред. А.Г. Чучалина С. 303-360.
201. Рассулова М.А., Разумов А.Н., Айрапетова Н.С. Динамика клинико-функционального состояния больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) под влиянием комплексного применения сальвинитовой спелеотерапии и аппликаций нафталана // Вестник восстановительной медицины. 2007. №4. С. 45-50.
202. Реабилитация кардиологических больных/ под ред. К.В. Лядова, В.Н. Преображенского. М. «ГЭОТАР-Медиа». 2005. С. 116-171.
203. Жесткость артерий в зависимости от наличия факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний / А.П. Ребров и др. // Терапевтический архив. 2009. №3. С.54-58.
204. Романова Л.А., Стальная И.Д. Метод определения гидроперекисей липидов с помощью тиционата аммония // Современные методы в биохимии / под ред. Орехович В.Н. М.: Медицина, 1977. С. 64-66.
205. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (третий пересмотр) / Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008. №6, прилож. 2.
206. Руководство по эксплуатации 10 версии прибора «VS-1000» (Fucuda Densi).
207. Рябова А.Ю. Особенности ремоделирования сердца у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ: дис.... д-ра. мед. наук. Саратов, 2008. С. 90-120.
208. Рябыкина Г.В., Сула Ф.С. Использование прибора КардиоВизор-06с для скрининговых обследований: пособие для врачей. Москва, 2004.
209. Сабиров И.С., Миррахимов Э.М. Состояние правого и левого желудочков у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких, осложненными гипоксической легочной гипертензией // Кардиология. 2005. №9. С. 90-93.

210. Саликова Н.М. Современные технологии восстановительной медицины у больных хронической обструктивной болезнью легких в санаторных условиях // Аспирантский вестник Поволжья. 2010. № 3-4. С. 75-79.
211. Синопальников А.И., Воробьев А.В. Эпидемиология ХОБЛ: современное состояние актуальной проблемы // Пульмонология. 2007. №6. С. 76-86.
212. Синцова С.В., Чичерина Е.Н. Табакокурение – эпидемия XXI века // Туберкулез и болезни легких. 2011. № 3. С. 23-26.
213. Сироткин С.А., Прибылов С.А. Системная дисфункция эндотелия у больных хронической обструктивной болезнью легких. URL: [http: www.medline.ru](http://www.medline.ru) том 8 терапия январь (дата обращения 20.12.2009).
214. Взаимосвязь параметров функции внешнего дыхания и артериальной ригидности у больных бронхиальной астмой / Е.А. Собко и др. // Пульмонология. 2011. №5. С. 61.
215. Соодоева С.К. Свободнорадикальные механизмы повреждения органов дыхания // Пульмонология. 2012. №1. С. 5-10.
216. Способ прогнозирования прогрессирования обструкции дыхательных путей: пат. РФ №2240725. / В.П. Колосов, А.В. Колосов; патентообладатель ГУ ДНЦ ФПД СО РАМН.
217. Стальная И.Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных высших жирных кислот // Современные методы в биохимии / под ред. В.Н.Орехович. М.: Медицина, 1977. С. 63-64.
218. Степанищева Л.А. Фармакоэкономическая оценка профилактических программ ХОБЛ // XVII Национальный конгресс по болезням органов дыхания: сб. тезисов. Казань, 2007. С. 67.
219. Струнина Ю.З. Особенности перекисного окисления липидов у больных хронической обструктивной болезнью лёгких при лечении эмоксипином: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Благовещенск, 2007. С. 22.
220. Струтинский А.В. Эхокардиограмма: анализ и интерпретация. 3-е издание. М.; «Медпресс-информ», 2007. С. 206.
221. Стручков П.В., Воробьева З.В., Борисова О.Е. Методы функциональной диагностики в оценке респираторной функции легких: уточнение диагноза при нормальных показателях спирометрии // Пульмонология. 2010. № 4. С. 96-98.
222. Сумин А.Н., Карпович А.В., Барабаш О.Л. Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс у больных ишемической болезнью сердца: взаимосвязь с распространенностью коронарного и периферического атеросклероза // Российский кардиологический журнал. 2012. № 2. С.27-33.
223. Хроническая обструктивная болезнь легких и правожелудочковая недостаточность у больных разного возраста / И.В. Талызина и др. // Клиническая геронтология. 2009. № 6-7. С. 16-21.

224. Танчу Чуми Ж.К., Волненко Н.Б. Влияние цитокинов на прогрессирование сердечной недостаточности у больных с острым инфарктом миокарда // Украинский кардиологический журнал. 2003. № 2. С. 64-66.
225. Патофизиологические особенности клиники и лечения ИБС в сочетании с ХОБЛ / О.Ф. Тарасенко и др. // Антибиотики и химиотерапия. 2009. №54. С.3-4.
226. Клинико-функциональная оценка электрической нестабильности сердца при безболевогой ишемии миокарда / И.П. Татарченко и др. // Клиническая медицина. 2011. №2. С. 21-25.
227. Влияние статинов на иммунные механизмы воспалительных реакций при ХСН ишемической этиологии / С.Н. Татенкулова и др. // Сердечная недостаточность. 2010. Т.10, №2. С. 107-114.
228. Тетенов В.Ф., Тетенова К.Ф. Преодоление методологических проблем в биомеханике дыхания // Бюллетень сибирской медицины. 2010. №3. С. 15-20.
229. Трофименко И.Н., Черняк Б.А. Показатели легочной гиперинфляции в дифференциальной диагностике хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы // Сибирский медицинский журнал. 2009. № 7. С. 38-41.
230. Трофимова А.Ю., Колосов В.П. Влияние мотивации на эффективность образовательного процесса у больных хронической обструктивной болезнью легких стабильного течения // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2011. Вып. 40. С.59-62.
231. Трофимова А.Ю., Колосов В.П. Динамика качества жизни пациентов в процессе обучения в ХОБЛ-школе // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2010. Вып. 35. С. 25-29.
232. Трофимова А.Ю., Колосов В.П. Эффективность образовательного направления у больных хронической обструктивной болезнью легких // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2010. Вып. 37. С. 37-41.
233. Тулегонова Л.М., Бегимбетова Р.С. Распространенность табакокурения среди больных ХОБЛ легкой и средней степени тяжести // Сб. трудов XVII Национального конгресса по болезням органов дыхания. Казань, 2007. С. 163.
234. Убайдуллаев А.М., Мирзахамидова С.С, Исмаилова Ф.У. Состояние газообмена при физической нагрузке в прогнозе развития диастолической дисфункции желудочков сердца // Пульмонология. 2004. №2. С. 108-111.
235. Ульянычев Н.В., Ульянычева В.Ф., Колосов В.П., Перельман Ю.М. Использование дискриминантного анализа при разработке диагностических (прогностических) решающих правил // Информатика и системы управления. 2009. №4 (22). С. 13-15.
236. Федеральное Руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / под ред. А.Г. Чучалина, Ю.В. Белоусова, В.В. Яснецова. М.,

2010. С. 86-87.
237. Течение хронической обструктивной болезни легких в сочетании с хронической сердечной недостаточностью на фоне лечения с применением небивалола / П.А. Федотов и др. // Пульмонология. №5. 2011. С.53-56.
238. Фримель Г. Иммунологические методы / под ред. Г. Фримеля, перевод с нем. А.П. Тарасова. М.: Медицина, 1987, 472 с.: ил., [2] л. ил.
239. Особенности клинико-функционального состояния миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца и хроническими заболеваниями легких / И.М.Фуштей и др. // Кровообіг та гемостаз. 2008. №4. С. 85-88.
240. Хаитов Р.М. Иммунология: учебник для студентов медицинских вузов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
241. Хмелева Е.В., Антонюк М.В., Калинина Е.П. Цитокиновый профиль и состояние иммунной системы у больных хронической обструктивной болезнью легких с сопутствующей артериальной гипертензией // Иммунология. 2011. №2. С. 99-100.
242. Хроническая обструктивная болезнь легких. Практическое руководство для врачей. Федеральная программа. 2-е изд. / под ред. А.Г. Чучалина. М., 2004. 64 с.
243. Цветкова О.А., Агапова О.Ю. Перспективы применения статинов в лечении больных с хронической обструктивной болезнью легких // Российские Медицинские Вести. 2011. Том XVI, № 3. С.4.
244. Цейхман И.Я. и др. Влияние терапии системными глюкокортикостероидами на эндотелиальную функцию и гемостаз с инфекционным обострением хронической обструктивной болезнью легких // Пульмонология. 2012. №9. С. 40-45.
245. Цой А.Н. Надежды и ожидания от современной фармакотерапии больных хронической обструктивной болезнью лёгких: исследования UPLIFT // Пульмонология. 2009. №1. С.37-39.
246. Частная физиотерапия: уч. пособие. / под ред. Г.Н.Паномаренко. 2005. С. 774.
247. Черейская Н.К. ИБС и ХОБЛ: особенности диагностики и лечения сочетанной патологии. М., 2007. С. 240.
248. Активация антипротеиназ в бронхиальном регионе - фактор толерантности формирования хронической обструктивной болезни легких у здоровых злостных курильщиков / Г.Э. Черногорюк и др. // Бюллетень СО РАМН. 2010. №30. С. 124-126.
249. Возможности сфигмографии в оценке состояния сердечно-сосудистой системы у больных ИБС / А.И. Чернявина и др. // Междунар. науч.-практ. конф. «Здоровье и образование»: сб. материалов. Палермо (Сицилия), 2007. С. 239-241.
250. Черняк А.В. Ранняя диагностика ХОБЛ // Consilium medicum. 2008. Экстравы-

- пуск. С. 15-19.
251. Черняк Б.А., Петровский Ф.И. Воспаление при ХОБЛ: клиническое значение и возможности фармакотерапевтического контроля // Пульмонология и аллергология. 2008. №1. С.3-28.
252. Черняк Б.А., Трофименко И.Н. Влияние терапии тиотропием на бронхиальную гиперреактивность и клинико-функциональные показатели у больных хронической обструктивной болезнью легких // Пульмонология. 2012. №9. С. 46-51.
253. Чикина С.Ю. Внелабораторные нагрузочные тесты при патологии органов дыхания // Креативная хирургия и онкология. 2010. №1. С. 820-895.
254. Чичерина Е.Н., Малых С.З., Шипицина В.В. Состояние миокарда при хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астме // Клиническая медицина. 2007. №2. С. 23-26.
255. Чичерина Е.Н., Милютина О.В. Системное воспаление и атеросклероз общих сонных артерий у больных хронической обструктивной болезнью легких // Клиническая медицина. 2009. №2. С. 18-20.
256. Чучалин А.Г. Белая книга. Пульмонология. Россия. 2003. Москва. С. 47.
257. Чучалин А.Г. Оценка распространенности респираторных симптомов и возможности скрининга спирометрии в диагностике хронических легочных заболеваний // Пульмонология. 2010. №2. С. 56-61.
258. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. Часть I. ХОБЛ и поражения сердечно-сосудистой системы // Русский медицинский журнал. 2008. №16. С. 58-64.
259. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких: итоги первой декады нового тысячелетия // Consilium Medicum. Экстравыпуск. 2009. С. 2-3.
260. Чучалин А.Г. Эпидемиология хронической обструктивной болезни легких в России: новые данные проекта GARD // Consilium Medicum. Экстравыпуск. 2011. С. 13-14.
261. Шальнова Г.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Частота пульса и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у российских мужчин и женщин: результаты эпидемиологических исследований // Кардиология. 2005. №10. С. 45-50.
262. Шанина И.Ю. Клинико-функциональные особенности течения ишемической болезни сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких: автореф. ... канд. мед. наук. Самара, 2011. 24 с.
263. Особенности ремоделирования сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких, сочетанной с ишемической болезнью сердца / Т.Г. Шаповалова и др. // Саратовский научно-медицинский журнал. 2009. Т. 5, № 3. С.352-355.
264. ИБС и ХОБЛ: патофизиологические особенности сочетаний и лечения / А.М.Шилов и др. // Фармакотерапия. 2008. №2. С. 28-34.

265. Шилов А.М., Тарасенко О. Ф., Осия А. О. Особенности лечения ИБС в сочетании с ХОБЛ // Лечащий врач. 2009. №7. С.22-26.
266. Шмелев Е.И., Шмелев Н. Современные возможности против-воспалительной терапии в пульмонологии // Врач. 2012. №2. С 1-8.
267. Шойхет Я.Н., Клестер Е.Б. Особенности внутрисердечной и легочной гемодинамики по данным эхокардиографии у больных хронической обструктивной болезнью легких при наличии сочетанной патологии // Пульмонология. 2009. №3. С. 55-60.
268. Системные механизмы сосудистых нарушений при сочетанных формах патологии / Л.А. Шпагина и др. // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. 2010. №1. С. 86-91.
269. Уровень цитокинов у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ / М.Ю. Щеглова, Г.А. Макарова, В.П. Колосов // Сб. трудов 17 Национального конгресса по болезням органов дыхания. Казань. 2007. С. 12.
270. Юдин А.Л., Абович Ю.А. Эмфизема легких // Мет. визуализация. 2001. №2. С. 30-33.
271. Ярилин А.А., Донецкова А.Д. Естественные регуляторные Т-клетки и фактор FOXP3 // Иммунология. 2006. №3. С. 176-188.
272. Ячник А.И. Возможности эргоспирометрии в ранней диагностике нарушений кровообращения у больных хроническим обструктивным заболеванием легких // Украинский пульмонологический журнал. 2006. №2. С. 61-65.
273. Mackay J., Eriksen M. The Tobacco Atlas, Fourth Edition, Completely Revised and Updated, 2011.
274. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype / A. Agusti et al. // PLoS One. 2012. Vol. 7. P.374-383.
275. Agustí A.G. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease // Proc. Am. Thorac. 2005. Vol.2, №4. P. 367-370.
276. Economic assessment of initial maintenance therapy for chronic obstructive pulmonary disease / M. Akazawa et al. // Am. J. Manag Care. 2008. Vol. 14. P. 438-448.
277. Regulated upon activation, normal T-cell expressed and secreted chemokine and interleukin-6 in rheumatic pulmonary hypertension, targets for therapeutic decisions / Amany R. Seraga et al. // Eur. J. Cardiothorac Surg. 2010. Vol.37. P. 853-858.
278. Ambrose J.A., Barua R.S. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. // J. Am. Coll. Cardiol. 2004. №43. P. 1731-1737.
279. Ambrosino N, Serradori M. Pulmonary rehabilitation: a year in review // Breathe. 2006. Vol.2, №3. P. 237-244.
280. American Thoracic Society. Dyspnea: mechanism, assessment and management: A. Consensus Statement. // Am. Respir Crit Care Med. 1999. Vol.159. P. 321-340.
281. American Thoracic SocietyEuropean Respiratory Society Statement on Pulmonary

- Rehabilitation // *Am. J. Respir. Crit Care Med.* 2006. Vol. 173. P. 1390-1413.
282. Lung Health Study Research Group. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study / N.R. Anthonisen et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2002. Vol. 166. P. 333-339.
283. Aryal S., Diaz-Guzman E., Mannino D.M. Prevalence of COPD and comorbidity // *Eur. Respir. Mon.* 2013. Vol. 59. P. 1-12.
284. ATS statement: Guidelines for the six-minute walk test // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002. Vol. 166. P. 111-117.
285. ATS/ERS. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. // *Eur. Respir. J.* 2004. Vol. 23. P. 932-946.
286. Association between inhaled beta-agonists and the risk of unstable angina and myocardial infarction / D.H. Au et al. // *Chest.* 2002. Vol. 121(3). P. 846-851.
287. Beta-blockers as single-agent therapy for hypertension and the risk of mortality among patients with chronic obstructive pulmonary disease / D.H. Au et al. // *Am. J. Med.* 2004. Vol. 117 (12). P. 925-931.
288. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease / A.G. August et al. // *Eur. Respir. J.* 2003. Vol. 21. P. 347-360.
289. Bakke P.S. Comorbidities in current COPD guidelines // *Eur. Respir. Mon.* 2013. Vol. 59. P. 217-222.
290. Effect of rosuvastatin therapy on coronary Artery stenoses assessed by quantitative coronary angiography. A Study to evaluate the effect of rosuvastatin in intravascular ultrasound-derived coronary atheroma burden / C.M. Ballantyne et al. // *Circulation.* 2008. Vol. 117. P. 2458-2466.
291. Osteoporosis associated with chronic obstructive pulmonary disease and other respiratory disease / L. Balsarini et al. // *Recensi Prog. Med.* 2011. Vol. 102, №9. P. 359-366.
292. Barbera A., Peinado V., Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease // *Resp. J.* 2005. Vol. 21. P. 892-905.
293. Phenotypic characterization of T-lymphocytes in COPD: abnormal CD4+CD25+ regulatory T-lymphocyte response to tobacco smoking / B. Barcelo et al. // *Eur. Respir. J.* 2008. Vol. 31, №3. P. 555-562.
294. Cytokine production by bronchoalveolar lavage T lymphocytes in chronic obstructive pulmonary disease / A. Barczyk et al. // *J. Allergy Clin. Immuno.* 2006. Vol. 117. P. 1484-1492.
295. Systemic manifestations and comorbidities of COPD / P. Barnes, B. Celli // *Eur. Respir. J.* 2009. Vol. 33. P. 1165-1185.
296. Barnes P.J. COPD: inflammatory mechanisms and systemic consequences // *Eur. Respir. Mon.* 2013. Vol. 59. P. 13-27.

297. Barnes P.J., Celli B.R. Systemic manifestation and comorbidities of COPD // *Eur. Respir. J.* 2009. Vol.33 (5). P.1165-1185.
298. Barnes P.J. The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease // *J. Clin. Invest.* 2008. Vol. 18(11). P. 3546-56.
299. Subclinical atherosclerosis, airflow obstruction and emphysema: the MESA lung study / R.G. Barr et al. // *Eur. Respir. J.* 2012. №39. P.846-854.
300. Oxidative stress and respiratory muscle dysfunction in severe chronic obstructive pulmonary disease // E. Barreiro et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005. Vol. 171(10). P. 1116-1124.
301. Betteridge D.J., Gibson J.M., Sager Ph.T. Comparison of Effectiveness of Rosuvastatin Versus Atorvastatin on the Achievement of Combined C-Reactive Protein (<2 mg/L) and Low-Density Lipoprotein Cholesterol (<70 mg/dl) Targets in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (from the ANDROMEDA Study) // *Am. J. Cardiol.* 2007. №100. P. 1245-1248.
302. Khan. Statines May Reduce Episodes of Exacerbation and the Requirement for Intubation in Patients With COPD: Evidence From a Retrospective Cohort Study / A.Blamoun et. al. // *Int. J. Clin. Pract.* 2008. №62(9). P. 1373-1378.
303. Effects of amino guanidine, an inhibitor of inducible nitric oxide synthase, on nitric oxide production and its metabolites in healthy control subjects, healthy smokers, and COPD patients / C. Brindicci et al. // *Chest.* 2009. Vol.135. P.353-367.
304. High levels of interleukin-6 in the exhaled breath condensate of patients with COPD / E. Bucchioni et al. // *Respir. Med.* 2003. Vol. 97(12). P. 1299–1302.
305. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study / P.Buch et al. // *Eur. Resp. J.* 2003. Vol.21, №6. P.1012-1016.
306. Accelerated enlargement of experimental abdominal aortic aneurysms in a mouse model of chronic cigarette smoke exposure / C. Buckley et al. // *J. Am. Coll. Surg.* 2004. Vol. 199, №6. P. 896-903.
307. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study / A.S. Buist et al. // *Lancet.* 2007. Vol. 370. P.741-750.
308. Burgel P.R., Marchand E. COPD, a systemic disease! or not? // *Rev. Mal. Respir.* 2010. Vol. 27, №10. P. 1128-1129.
309. Comparison of echocardiography markers of right ventricular function in determining prognosis in chronic pulmonary disease / M.I. Burges et al. // *Am. Soc. Echocardiogr.* 2008. Vol. 15. P.633-639.
310. Effectiveness of exercise training in patients with COPD: the role of muscle fatigue / C. Burtin et al. // *Eur. Respir. J.* 2012. №40. P.338-344.
311. TORCH Investigations. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease / P.M. Calverley et al. // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol.356, №8. P. 775-789.

312. Alpha-1 antitrypsin deficiency: diagnosis and treatment / A.A. Camelier et al. // *J. Bras. Pneumol.* 2008. №34 (7). P. 514-527.
313. The sex factor: epidemiology and management of chronic obstructive pulmonary disease in British Columbia / P.G. Camp et al. // *Can. Respir. J.* 2008. Vol.15. P. 417-422.
314. Impact of salmeterol/fluticasone propionate versus salmeterol on exacerbations in sever chronic obstructive pulmonary disease / P. Cardos et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008. Vol. 175, №2. P. 144-149.
315. Distance and oxygen desaturation during the 6-min walk test as predictors of long-term mortality in patients with COPD / C. Casanova et al. // *Chest.* 2008. Vol.134. P. 746-752.
316. Prevalence of comorbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease / M. Cazzola et al. // *Respiration.* 2010. №80. P.112–119.
317. Pulmonary vascular remodeling in COPD versus bronchial asthma / A. Cbemiaev et al. // *Eur. Respir. J.* 2008. Vol. 22. P.82.
318. CDC/AHA workshop on markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: report from the Population Science Discussion Group / S.P. Fortmann, E. Ford, M.H. Criqui et al. // *Circulation.* 2004. Vol. 110. P. 554-559.
319. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D.S. Celermajer et al. // *Lancet.* 1992. Vol. 340. P. 1111-1115.
320. Celli B.R., MacNee W. ATS/ERS Task Force: Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD; a summary of the ATS/ERS Position paper // *Eur. Respir. J.* 2004. Vol. 23. P. 932-946.
321. Cerisano G., Bolognese L. Echo-Doppler evaluation of left ventricular dysfunction during acute myocardial infarction: methodological, clinical and prognostic implications. *Ital.Heart J.* 2001. №2. P. 13-20.
322. Chaouat A., Nauije R., Weitzenblum E. Pulmonary hypertension in COPD // *Eur. Respir. J.* 2008. Vol. 32. P.1371-1385.
323. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease / K.R. Chapman et al. // *Respir. J.* 2006. Vol. 27. P. 188-200.
324. Chatila W.M. Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease // *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2008. Vol. 5. P. 549-555.
325. Chen L.Y. Effects of Intermittent Hypoxia on Vascular Function and Hemodynamic Control in Men // *FASEB J.* 2006. Vol. 20. P. 1255-1230.
326. Chen L.Y., Wang J.S. Effects of Intermittent Hypoxia on Vascular Function and Hemodynamic Control in Men // *FASEB J.* 2006. Vol. 20. P. 1255-1230.
327. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet.* 2005. №366. P.1267-1278.
328. Airway obstruction chronic obstructive pulmonary disease / K.F. Chung et.al. //

- NEJM. 2004. Vol. 351. P. 1459-1461.
329. Claudia C.D., Keith R.W., Guy B.M. Associations between statins and COPD: a systematic review // BMC Pulm. Med. 2009. Vol. 2466, №9. P. 32.
330. Clini E.M. Nonpharmacological treatment and relief of symptoms in COPD // Eur. Respir. J. 2008. Vol. 32. P. 218-228.
331. Relationship of interleukin-6 and C-reactive protein to the prothrombotic state in chronic atrial fibrillation / D. Conway et al. // J. Amer. Coll. Cardiology. 2004. Vol. 43, №11. P. 2075-2082.
332. Aortic pulse wave velocity and arterial wave reflections predict the extent and severity of coronary artery disease in chronic kidney disease patients / A. Covic et al. // J. Nephrol. 2005. Vol. 18. P. 388-396.
333. Crouse J.R., Raichlen J. S, Riley W.A. Effect of Rosuvastatin on Progression of Carotid Intima-Media Thickness in Low-Risk Individuals With Subclinical Atherosclerosis // The METEOR Trial. JAMA. 2007. №297. P.1344-1353.
334. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients / S.M. Curkendall et al. // Ann. Epidemiol. 2006. Vol. 16. P.63-70.
335. Dal Negro R. Pulmonary effects of nebivolol // Therapeutic advances in cardiovascular disease. 2009. Vol. 3 (4). P.329-334.
336. Davies J.I., Struthers Vascular Stiffness precedes arteriosclerosis and is a risk factor for ion arteriosclerosis. Studies clearly demonstrate that PWV and the Augmentation Index are associated with the structural changes of arteriosclerosis // J. Hypertens. 2003. Vol. 21. P. 463-472.
337. De Leon S.F., Thurston G.D., Ito K. Contribution of respiratory disease to nonrespiratory mortality associations with air pollution // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2003. Vol. 167.1. P. 117-1123.
338. C-reactive protein levels and clinically important predictive outcomes in stable COPD patients / J.P. De Torres et al. // Eur. Respir. J. 2006. Vol.27, №5. P. 902-907.
339. Endothelial function and dysfunction. Part 1: Methodological issues for assessment in the different vascular beds: A statement by the Working group on Endothelin and Endothelial Factor of the European Society of Hypertension / J. Deanfield et al. // J. Hypertens. 2005. №23. P. 7-17.
340. for the UPLIFT investigators. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial / M. Decramer et al. // Lancet. 2009. Vol. 374. P. 1171-1178.
341. Pofycythemia impairs vasodilator response to acetylcholine in patients with chronic hypoxemic lung disease / C. Defouilloy et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med.

2007. Vol. 157. P. 1452-1460.
342. Desalu O.O., Oluwafemi J., Ojo O. Respiratory diases and mortality among adults attending a tertiary hospital in Nigeria // *J. Bras. Pneumol.* 2009. Vol.8, №35. P. 745 -752.
343. Devereux R.B. Metods of recognition and assessment of left ventricular hypertrophy // *Mediographia.* 1995. Vol. 17 (1). P. 12–16.
344. The burden of chronic obstructive pulmonary disease amongemployed adults / Di Bonaventura Md. et al. // *Int. J. Chron. Obstruct Pulmon. Dis.* 2012. №7. P.211–219.
345. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease / M. Divo et al. // *Am. J. Respir. Crit Care Med.* 2012. Vol.186. P.155–161.
346. Relationship between exacerbation frequency and lungfunction decline in chronic obstructive pulmonary disease / G.C. Donaldson et al. // *Thorax.* 2002. Vol.57. P. 847-852.
347. Systemic manifestations in chronic obstructive pulmonary disease / V.Z. Dourado et al. // *J. Bras. Pneumol.* 2006. Vol. 32, № 2. P. 161-171.
348. Use of beta blockers and the risk of death in hospitalised patients with acute exacerbations of COPD / M.T. Dranseld et al. // *Thorax.* 2008. №63. P. 301-305.
349. Oxidative stress and airway inflammation in severe exacerbations of COPD / E.M. Drost et al. // *Thorax.* 2005. Vol. 60. P. 293-300.
350. Eisner M.D. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease / M.D. Eisner et. al. // *Am. Respir. J. Crit. Care Med.* 2010. Vol. 182, № 5. P. 693-718.
351. Respiratory decline in smokers and ex_smokers_an independent risk factor for cardiovascular disease and death // G. Engstrom et al. // *J. Cardiovasc. Risk.* 2000. Vol.7. P. 267-272.
352. Complex chronic comorbidities of COPD / L.M. Fabbri et al. // *Eur. Respir. J.* 2008. Vol.31. P.204-212.
353. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke, a comprehensive analysis using data from primary care / J.R.Feary et al. // *Thorax.* 2010. Vol. 65. P.956–962.
354. Fehervari Z., Sakaguchi S. CD4(+) Tregs and immune control // *J. Clin. Invest.* 2004. Vol. 114 (9). P. 1209-1217.
355. Fortin M., Bravo G., Hudon C., Vanasse A., Lapointe L. Prevalence of multimorbidity among adults seen in family practice // *Ann Fam. Med.* 2005. Vol.3. P.223-228.
356. Reduced lung function in patients with abdominal aortic aneurysm is associated with activation of inflammation and hemostasis, not smoking or cardiovascular disease / F.G. Fowkes et al. // *J. Vasc. Surg.* 2006. Vol. 43, № 3. P. 474-480.

357. Frans H. Rutten. Diagnosis and management of heart failure in COPD // *Eur. Respir.* 2013. Vol.59. С. 50-63.
358. Influenza and COPD mortality protection as pleiotropic, dose dependent effects of statin / F.J. Frost et al. // *Chest.* 2007. Vol. 131, № 4. P. 1006-1012.
359. Fukuchi Y. et al. COPD in Japan: the Nippon COPD epidemiology study // *Respirology.* 2004. Vol. 9. P. 458-465.
360. The interactions between cigarette smoking and reduced lung function on systemic inflammation / W.Q. Gan, S.F. Man, D.D. Sin // *Chest.* 2005. Vol. 127. P. 558-564.
361. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis / W.Q. Gan et al. // *Thorax.* 2004. Vol.59, №7. P. 574-580.
362. Patterns of left ventricular and geometric remodelling in essential hypertension / A.Ganau et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992. Vol. 19. P. 1550-1558.
363. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuro-motor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise / C.E. Garber et al. // *Med. Sci. Sports Exerc.* 2011. Vol. 43. P.1334–1359.
364. Garcia-Rio F., Viravitlles M., Soriano B.J. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study // *Respir. Res.* 2010. Vol.1, №11. P. 63.
365. Gary E.M. Pulse wave form analysis and arterial wall properties // *Hypertension.* 2003. №7. P. 41-110.
366. Gibson G.J., MacNee W. Chronic obstructive pulmonary disease: investigations and assessment of severity. *Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* ERS Monograph 38. L.; Hanover; Cambridge. 2008.
367. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/ WHO workshop report. Last updated 2006. URL: www.goldcopd.org/.
368. Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease // NHLBI/WHO workshop Report. Last updated. 2008.
369. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2007. URL: <http://www.goldcopd.com>.
370. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Updated 2009. URL: www.goldcopd.org.
371. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2014. URL:

- http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report2014_Feb07.pdf.
372. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD) 2011. URL: www.goldcopd.org.
373. Gossellink R. Breathing techniques in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) // *Cron. Respir. Dis.* 2004. Vol.3, №1. P. 39-49.
374. Greenfield S., Apolone G., McNeil B.J., Cleary P.D. The importance of co-existent disease in the occurrence of postoperative complications and one-year recovery in patients undergoing total hip replacement // *Comorbidity and outcomes after hip replacement Med. Care.* 1993. №31(2). P.141-154.
375. An immune basis for lung parenchymal destruction in chronic obstructive pulmonary disease and emphysema / S. Grumelli et al. // *PLoS Med.* 2004. Vol.1, №8. P. 075-083.
376. Guell R. Home-based Rehabilitation // *Breathe.* 2008. Vol. 5. P. 139-141.
377. Associations of height, leg length, and lung function with cardiovascular risk factors in the Midspan Family Study / D. Gunnell et al. // *J. Epidemiol. Community Health.* 2003. Vol. 57. P. 141 - 146.
378. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis / R.J. Halbert et al. // *Eur. Respir. J.* 2006. Vol.28. P.523-532.
379. Determinants of depression in the ECLIPSE chronic obstructive pulmonary disease cohort / N.A.Hanania et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011. Vol.183. P.604-611.
380. Role of oxidative stress in atherosclerosis / D. Harrison et al. // *Am. J. Cardiol.* 2003. Vol. 91. P. 7-11.
381. Marked sympathetic activation in patients with chronic respiratory failure / S.Heindl et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001. Vol.164 (4). P. 597-601.
382. Utility of echocardiography in assessment of pulmonary hypertension secondary to COPD / A. Higham et al. // *Eur. Respir. J.* 2007. Vol. 17. P.350-355.
383. Anxiety and depression in end-stage COPD / K. Hill et al. // *Eur. Resp. J.* 2008. Vol. 31, №3. P.667-677.
384. Pharmacoeconomic evaluation of COPD / D. Hilleman et al. // *Ibid.* 2000. Vol. 118. P. 1278-1285.
385. Thorax in focus: chronic obstructive pulmonary disease / D.V. Hodgson et al. // *Thorax.* 2012. Vol. 67, № 2. P. 171-176.
386. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study / D. Hole et al. // *BMJ.* 1996. Vol. 313. P.711-715.
387. Comorbidity and mortality in COPD-related hospitalizations in the United States, 1979 to 2001 / F. Holguin et al. // *Chest.* 2005. Vol.128, №4. P. 2005-2011.

388. Chronic air way infection leads to angiogenesis in the pulmonary circulation / N.R.Hopkins et al. // *J. Appl. Physiol.* 2001. Vol. 91. P. 919-928.
389. Cardio-ankle-vascular index could reflect plaque burden the coronary artery / S.Horinaka et al. // *Angiology.* 2011. Vol.62 (5). P.401-408.
390. Active and passive smoking are associated with increased carotid wall thickness. The atherosclerosis risk in communities study / G. Howard et al. // *Arch. Intern. Med.* 2007. Vol. 154. P.1277-1282.
391. Huertas A., Palange P. COPD: a multifactorial systemic disease // *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2011. Vol. 5 (3). P. 217-224.
392. Low-dose inhaled corticosteroids and the risk of acute myocardial infarction in COPD / L. Huiart et al. // *Eur. Respir. J.* 2005. Vol.25 (4). P. 634-639.
393. Huiart L., Ernst P., Suissa S. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD. // *Chest.* 2005. Vol.128 (4). P. 2640-2646.
394. Hunninghake D.B. Cardiovascular disease in chronic obstructive pulmonary disease // *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005. Vol.2 (1). P. 44-49.
395. Oxidative stress and respiratory muscle dysfunction in severe chronic obstructive pulmonary disease / S.N. Hussain et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005. Vol.171 (10). P. 1116-1124.
396. Hing brachial-ankle pulse wave velocity is an independent predictor of coronary artery disease in men / R. Imanishi et al. // *Hypertens. Res.* 2004. Vol.27. P.71-78.
397. Increased arterial stiffness in chronic obstructive pulmonary disease / R.Sabit, C.E. Bolton, B. McDonnell et al. // *Abstracts of 16 ERS Annual Congress. Munich, 2006.* P. 478.
398. Production of adrenomedullin in human vascular endothelial cells / T. Ishihara et al. // *Life Sci.* 2003. Vol. 60. P. 1763-1769.
399. Early molecular and cellular events of oxidant-induced pulmonary fibrosis in rats / Y.Ishii et al // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2005. Vol. 167, №3. P.173-181.
400. Airflow limitation in smokers is associated with subclinical atherosclerosis / H.Iwamoto et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009. Vol.179. P.35-40.
401. Differences between beta-blockers in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial / A. Jabbour et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010, Vol. 55 (17). P.1780–1787.
402. Systemic inflammations in patient with COPD and pulmonary hypertension / H.Joppa et al. // *Chest.* 2006. Vol.130. P. 326-333.
403. Kaprielian R.R., Stevenson S., Rothery S.M. Distinct patterns of dystrophin organization in myocyte sarcolemma and transverse tubules of normal and diseased human myocardium // *Circulation.* 2000. Vol. 101. P. 2586-2594.
404. Kass D.A. Ventricular Arterial Stiffening. Integrating the Pathophysiology. Fifth International Workshop on Structure and Function of Large Arteries // *Hyperten-*

- sion. 2005. Vol. 46. P. 185-192.
405. Adrenomedullin as an autocrine/paracrine apoptosis survival factor for rat endothelial cells / H. Kato et al. // *Endocrinology*. 2004. Vol. 138. P. 2615-2620.
406. Pooled clinical trial analysis of tiotropium safety / S. Kesten et al. // *Chest*. 2006. Vol.130 (6). P. 1695-1703.
407. Reproducibility of peak oxygen uptake and other cardiopulmonary exercise parameters: implications for clinical trials and clinical practice / S.J. Keteyian et al. // *Chest*. 2010. Vol. 138 (4). P. 950-955.
408. Active and passive smoking, chronic infections, and the risk of carotid atherosclerosis. Prospective results from the Bruneck study / S. Kiechl et al. // *Stroke* 2002. Vol.33. P. 2170-2176.
409. Killian K., Jones N. Respiratory muscles and dyspnea // *Clin. Chest Med*. 1998. Vol.9, № 2. P. 237-248.
410. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure / J. Kjekshus et al. // *N. Eng. J. Med*. 2007. Vol.357. P. 1-14.
411. Kraemer H.C. Statistical issues in assessing comorbidity // *Stat. Med*. 1995. Vol.14. P.721-723.
412. Lamprecht B., McBurnie M.A., Voller W. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study // *Chest*. 2011. Vol.139. P. 752-763.
413. Langen R.S., Schols A.M. Inflammations: friend or foe muscle remodel in COPD? // *Eur. Respir. J*. 2007. Vol.30, Vol.4. P.606-607.
414. Langhi F., Tobin M. Disorders of the respiratory muscles // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2003. Vol.168, № 1. P.10-48.
415. Laniado-Laborin R., Rendon A. Baurle O. Chronic obstructive pulmonary disease case finding in Mexico in an at-risk population // *In J. Tuberc. Lung Dis*. 2011. Vol. 15, № 6. P. 818-823.
416. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications / S. Laurent et al. // *Eur. Heart J*. 2006. Vol.27. P. 2588-2605.
417. Le Cras T.D., McMurtry I.F. Nitric oxide production in the hypoxic lung // *Am. J. Physiol*. 2001. Vol. 280. P. 575-580.
418. Le Jemtel T.H., Padeletti M., Jelic S. Diagnostic and therapeutic challenges in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2007. Vol. 49(2). P. 171-180.
419. Lemoine J.M. Endoscopic findings in essentially bronchopulmonary diseases // *Internist. (Berl)*. 1971. Vol.12, №10. P.430-436.
420. Lipopolysaccharide-activated CD4⁺CD25⁺ T regulatory cells inhibit neutrophil function and promote their apoptosis and death / P. Lewkowicz et al. // *J. Immunol*. 2006. Vol. 177, №10. P. 7155-7163.

421. Lin P.J., Shaya F.T., Scharf S.M. Economic implications of comorbid conditions among Medicaid beneficiaries with COPD // *Respir. Med.* 2010. Vol. 104. P.697-704.
422. Cost effectiveness of budesonide/formoterol in a single inhaler for COPD compared with each monocomponent used alone / C.G. Lofdahl et al. // *Pharmacoeconomics.* 2005. Vol. 23(4). P. 365–375.
423. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data / A.D. Lopez et al. // *Lancet.* 2006. Vol. 367, №3524. P.1747-1757.
424. Right ventricular dyssynchrony in patients with pulmonary hypertension is associated with disease severity and functional class / A. Lupez-Candales et al. // *Cardiovasc. Ultrasound.* 2005. Vol.3. P. 23-33.
425. Increased platelet activation in patients with stable and acute exacerbation of COPD / J.D. Maclay et al. // *Thorax.* 2011. Vol. 66. P.769-774.
426. Maclay J.D., MacNee W. Assessment of cardiovascular comorbidity // *Eur. Respir. Mon.* 2013. Vol. 59. P. 28-49.
427. MacNee W. Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease // *Am. Respir. Crit. Care Med.* 2007. Vol. 150. P.P. 833-852, 1158-1168.
428. Mahmud A. Effect of Smoking on Arterial Stiffness and Pulse Pressure amplification // *Hypertension.* 2003. Vol. 41. P. 183-187.
429. The global burden of chronic respiratory diseases / S. Maio et al. // *Eur. Respir. Rev.* 2006. Vol. 3. P. 21-29.
430. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance - United States, 1971-2000 / D.M. Mannino et al. // *MMWR Surveill. Summ.* 2002. Vol. 51. P. 1-16.
431. Fibrinogen, COPD and mortality in a nationally representative U.S.Cohort / D.M.Mannino et al. // *COPD.* 2012. Vol.9. P.359-366.
432. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD / D.M.Mannino et al. // *Eur. Respir. J.* 2008. Vol.32. P.962-969.
433. Mannino D.M., Braman S. The epidemiology and economics of chronic obstructive pulmonary disease // *Proc. Am. Thorac Soc.* 2007. Vol.4. P.502-506.
434. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension, and cardiovascular disease in COPD / D.M.Mannino et al. // *Eur. Respir. J.* 2008. Vol.32, №4. P. 962-969.
435. Mannino D.M., Buist A.S. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends // *Lancet.* 2007. Vol.370, №958. P. 765-773.
436. Costs of chronic obstructive pulmonary disease in Spain: estimation from a population-based study / J.F. Masa et al. // *Arch. Bronconeumol.* 2004. Vol.40. P. 72-79.
437. Arterial stiffness is independently associated with emphysema severity in patients with chronic obstructive pulmonary disease / D.A. McAlilster et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007. Vol.176. P. 1208-1214.

438. McCarty M.F. Interleukin-6 as a central mediator of cardiovascular risk associated with chronic inflammation, smoking, diabetes, and visceral obesity: down-regulation with essential fatty acids, ethanol and pentoxifylline // *Med. Hypotheses*. 1999. Vol. 52(5). P. 465-77.
439. McEniery C.M., Wilkinson L.B. Large artery stiffness and inflammation // *Hypertension*. 2005. Vol.13. P. 145-149.
440. Role of impaired endothelium-dependent vasodilation in ischemic manifestation of coronary artery disease / I.T. Meredith et al. // *Circulation*. 2003. Vol. 87. P.56-66.
441. Acute purulent exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and Chlamydia pneumoniae infection / N. Mogulkoc et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1999. Vol.160. P. 349-353.
442. Murray C.J.L., Lopez A.D. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: global burden of disease study. *Lancet*. 1997. Vol. 349. P.1498–1504.
443. Altered mitochondrial regulation in quadriceps muscles of patients with COPD / A.I.Naimi et al. // *Clinical Physiology and Functional Imaging*. 2011. Vol. 31, № 2. P. 124-130.
444. Effects of hemoglobin on pulmonary arterial pressure and pulmonary vascular resistance in patients with chronic emphysema / A. Nakamura et al. // *Respiration*. 2000. Vol. 67. P. 502-506.
445. Nichols W. Clinical measurement of arterial stiffness obtained from non invasive pressure waveforms // *Hypertension*. 2005. Vol.18. P. 13-20.
446. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation / L. Nici et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2006. Vol.173. P.1390-1413.
447. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis / S.E. Nissen et al. // *The ASTEROID trial. JAMA*. 2006. Vol.295 (13). P. 1556-1565.
448. O'Donnell D.E., Parker C.M. COPD exacerbations: Pathophysiology // *Thorax*. 2006. Vol. 61. C. 354–361.
449. Onorzo-Levi M. Structure and function of the respiratory muscle in patients with COPD: impaired or adaptation // *Eur. Respir. J*. 2003. Vol.22, № 1. P. 41-51.
450. Wood smoke exposure and risk of chronic obstructive pulmonary disease / Onorzo-Levi M. et. al. // *Eur. Respir. J*. 2006. Vol.27. P. 542-682.
451. Clinical applications of arterial stiffness; definitions and reference values / M.F.O'Rourke et al. // *Hypertension*. 2002. Vol.15. P. 426-444.
452. Owen C.A. Roles for proteinases in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2008. Vol.3 (2). P. 253-268.
453. Paraskevas K.I, Stathopoulos V., Mikhailidis D.P. Pleiotropic effects of statins: im-

- plications for a wide range of diseases// *Curr. Pharm.* 2007. Vol.13(35). P. 3622-3636.
454. Patel A.R., Hurst J.R. Extrapulmonary comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease: state of the art. *Expert Rev. // Respir. Med.* 2011. Vol.5. P.647-662.
455. Pauca A.L. Benefit of glyceryl trinitrate on arterial stiffness is directly due to effects on peripheral arteries // *Heart.* 2005. Vol. 91. P. 1428-1432.
456. Paul Man S.F., Sin D.D. Effects of Corticosteroids on Systemic Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *The Proceedings of the American Thoracic Society.* 2005. Vol. 2. P. 78-82.
457. Response to hypoxia of pulmonary arteries in chronic obstructive pulmonary disease: an in vitro study / V. Peinado et al. // *Eur. Respir. J.* 2002. Vol.20. P.332-338.
458. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): consensus panel report / D.J. Pennell et al. // *J. Cardiovasc Magn Reson.* 2004. Vol.6 (4). P. 727-765.
459. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers, and non smokers / V.M.Pinto Plata et al. // *Thorax.* 2006. Vol. 61. P.23-28.
460. Phenotypic characterization of alveolar macrophages and peripheral blood monocytes in COPD / A.R. Pons et al. // *Eur. Respir. J.* 2005. Vol. 25. P. 647-652.
461. Price D.B., Yawn B.P., Jones R.C. Improving the differential diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in primary care // *Mayo Clin. Proc.* 2010. Vol. 85. P.1122-1129.
462. Pulmonary function is a long-term predictor of mortality in the general population: 29-year follow-up of the Buffalo Health Study / H.J. Schunemann et al. // *Chest.* 2000. Vol. 118 (3). P. 656-664.
463. Pulmonary Rehabilitation. Official Statement of the Thoracic Society // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999. Vol.159, № 1. P. 321-340.
464. Relationship between depression and exacerbation in COPD / J.K. Quint et al. // *Eur. Resp. J.* 2008. Vol. 32, №1. P. 53-60.
465. Rabbat A. Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease // *Rev. Prat.* 2011. Vol. 6, №61. P.799-808.
466. Rabinovich R.A., MacNee W. Chronic obstructive pulmonary disease // *Br. J. Hosp. Med. (Lond).* 2011. Vol. 73, №3. P. 137-145.
467. COPD Investigators. The safety and efficacy of infliximab in moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease / S.I. Renard et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008. Vol. 175, №9. P. 926-934.
468. Repine I.E., Bast A., Lankhorst I. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007. Vol. 156. P. 341-357.
469. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein / P. Ridker et al. // *N. Eng. J. Med.* 2008. Vol.359. P.2195-2207.

470. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14719 initially healthy American women / P.M.Ridker et al. // *Circulation*. 2003. Vol.107. P. 391-397.
471. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events / P.M.Ridker et al. // *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol.347 (20). P. 1557-1565.
472. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial / P.M.Ridker et al. // *Lancet*. 2009. Vol.373. P.1175-1182.
473. Rodriguez-Roisin R. COPD exacerbations.5: management // *Torax*. 2006. Vol.61. P.535-544.
474. Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations // *Chest*. 2000. Vol. 117 (5), suppl. 2. P. 398-401.
475. Ross R. Atherosclerosis, an inflammatory disease // *N. Engl. J. Med.* 1999. Vol. 340(2). P. 115-126.
476. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease: a literature review / C.E. Rycroft et al. // *Int. J. Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012. Vol.7. P.457-494.
477. Safar M.E., Frohlich E.D. Atherosclerosis, large arteries and cardiovascular risk / Basel (Switzerland): Karger, 2007. P. 359.
478. Safar M.E., Levy B.L, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases // *Circulation*. 2003. Vol. 107(22). P. 2864-2869.
479. Head-to-head comparison of the cardio-ankle-vascular index between patients with acute coronary syndrome and stable angina pectoris / A. Sairaku et al. // *Hypertens Res*. 2010. Vol.33(11). P. 1162-1166.
480. Salpeter S.R., Ormiston T.M., Salpeter E.E. Cardiovascular effects of beta-agonists in patients with asthma and COPD: a meta-analysis // *Chest*. 2004. Vol. 125 (6). P.2309-2321.
481. Fine particulate air pollution and mortality in 20 U.S. cities, 1987-1994 / J.M. Samet et al. // *N. Engl. J. Med.* 2000. Vol. 343. P. 1742-1749.
482. Samet J.M. Measuring the effectiveness of inhaled corticosteroids for COPD is not easy! // *Am. J. Respir Crit. Care Med*. 2003. Vol. 168. P. 1-2.
483. Effects of switching statins on achievement of lipid goals: Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin Therapy (MERCURY I) study / H.Schuster et al. // *Am. Heart. J*. 2004. Vol.147. P. 705-712.
484. Sevenoaks M.J., Stockley R.A. Chronic obstructive pulmonary disease, inflammation and common inflammatory phenotype? // *Respir. Research*. 2006. Vol.7. P. 70.
485. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower than average cholesterol concentration, in the Anglo-

- Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial / P.S. Sever et al. // *Lancet*. 2003. Vol.6, №361. P. 1149-1158.
486. Severity of arterial stiffness clinically differentiates moderate COPD patients / S.Sharma et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011. Vol.183. P.2612.
487. Cardio-ankle-vascular index (CAVI) as a novel indicator of arterial stiffness: theory, evidence and perspectives / K. Shirai et al. // *J. Atheroscler Thrombo.* 2011. Vol.18 (11). P. 924-938.
488. Quadriceps wasting and physical inactivity in patients with COPD / D. Shrikrishna et al. // *Eur. Respir. J.* 2012. Vol.40. P.1115-1122.
489. Siafakos N.M. Definition and differential diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease // *Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. ERS Monograph 38. L.; Hanover; Cambridge, 2008.
490. Sin D.D., Man S.F. Chronic Obstructive Pulmonary Disease as a Risk Factor for Cardiovascular Morbidity and Mortality // *The Proceedings of the American Thoracic Society*. 2005. Vol.2. P. 8-11.
491. Effects of fluticasone on systemic markers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease / D.D. Sin et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004. Vol.170(7). P. 760-765.
492. Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease / D.D. Sin et al. // *Thorax*. 2005. Vol. 60. P. 992-997.
493. Sin D.D., Man S.F. Chronic Obstructive Pulmonary Disease as a Risk Factor for Cardiovascular // *Eur. Respir. J.* 2006. Vol. 28. P. 1245-1257.
494. Sin D.D., Man S.F. Inhaled corticosteroids and survival in chronic obstructive pulmonary disease: does the dose matter? // *Eur. Respir. J.* 2003. Vol. 21. P. 260-266.
495. Sin D.D., Man S.F. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. // *Circulation*. 2003. Vol.107 (11). P.1514-1519.
496. Sin D.D., Wu L., Man S.F. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: A population-based study and a systematic review of the literature // *Chest*. 2005. Vol.127, №6. P. 1952-1959.
497. Sorheim I.C, Johannessen A, Gulsvik A, Bakke P.S, Silverman E.K, DeMeo D.L. Gender differences in COPD: are women more susceptible to smoking effects than men? // *Thorax*. 2010. Vol.65. P.480-485.
498. Statin use is associated with reduced mortality in COPD / V. Soyseth et al. // *Eur. Respir. J.* 2008. Vol.29. P. 279-283.
499. Stanford R.H., Shen Y., McLaughlin T. Cost of chronic obstructive pulmonary disease in the emergency department and hospital: an analysis of administrative data

- from 218 US hospitals // *Treat. Respir. Med.* 2006. Vol. 5. P. 343–349.
500. Steven M., Opal M.D., Vera A. DePalo. Anti-Inflammatory Cytokines. // *Chest.* 2000. Vol. 117. P. 1162-1172.
501. Stone I.S., Barnes N.C., Petersen S.E. Chronic obstructive pulmonary disease: a modifiable risk factor for cardiovascular disease? // *Heart.* 2012. Vol. 98. P.1055-1062.
502. Cigarette smoke extract inhibits angiogenesis of pulmonary artery endothelial cells: The role of calpain / Y. Su et al. // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2004. Vol. 287. P. 794-800.
503. Oligoclonal CD4+ T cells in the lungs of patients with severe emphysema / A.K.Sullivan et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005. Vol. 172(5). P. 590-596.
504. A 4-Year Trial of Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease / D.P.Tashkin et al. // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 359. P. 1543- 1550.
505. Tenor H. Phosphodiesterases as Drug Targets / Ed. By S.H. Francis et al.// *Handbook of Experimental Pharmacology.* Berlin. Heidelberg, 2011. Vol.204.
506. Bronchodilator responsiveness in patients with COPD / D.P. Tashkin et al. // *Eur. Respir. J.* 2008. Vol. 31. P. 742-750.
507. COPD and cognitive impairment: role of hypoxemia and oxygen therapy/ N.Thakur et al.// *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2010. Vol. 5. P. 263-269.
508. The European Network for Non-invasive Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications / S. Laurent et al. // *Eur. Heart J.* 2006. Vol. 27 (21). P. 258 -2605.
509. Effects of pulmonary rehabilitation on fatigue, functional status and health perceptions in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial / K. Theander et al. // *Clin. Rehabil.* 2009. Vol. 23. P. 125-136.
510. . Inflammatory biomarkers and comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease / M. Thomsen et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012. Vol. 186. P.982-988.
511. Timens W. Etiology and patogenesis of chronic obstructive pulmonary disease // *Update in Pathology.* 21 ECOF Pathology. Istanbul, 2007. P. 294-296.
512. Rapid decline in FEV1: a new risk factor for coronary heart disease mortality / M.S.Tockman et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995. Vol. 151. P. 390-398.
513. Prognosis of heart failure with preserved ejection fraction: a 5 year prospective population-based study / C. Tribouilloy et al. // *Eur. Heart J.* 2008. Vol. 29, №3. P.285-287.
514. Troosters T., Janssens W., Decramer M. Managing skeletal muscle dysfunction in COPD // *Eur. Respir. Mon.* 2013. Vol. 59. P. 164-173.
515. Vallance P., Collier J., Moncada S. Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man // *Lancet.* 2003. Vol. 6. P. 997-1000.

516. Van den Akker M., Buntinx F., Roos S., Knottnerus J.A. Comorbidity or multimorbidity: what's in a name? A review of the literature // *Eur. J. Gen. Pract.* 1996. Vol. 2(2). P.65-70.
517. Van Durme Y. C-Reactive Protein Levels, Haplotypes, and the Risk of Incident Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009. Vol. 179. P. 375-382.
518. Vanhoutte P.M. Other endothelium-derived vasoactive factors // *Circulation.* 2006. Vol. 87. P. 9-17.
519. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein / S. Verma et al. // *Circulation.* 2002. Vol.105(16). P.1890-1896.
520. Definition, epidemiology and natural history of COPD / G. Viegi et al. // *Eur. Respir. J.* 2008. Vol.30. P. 993-1013.
521. Vincenzo Pasceri, James T. Willerson, Edward T.H. Direct Proinflammatory Effect of C-Reactive Protein on Human Endothelial Cells. // *Circulation.* 2000. Vol. 102, №2. P.165.
522. Significant improvement in arterial stiffness after endurance training in patients with COPD / I. Vivodtzen et al. // *Chest.* 2010. Vol. 137. P. 585-592.
523. Voelkel N.F., Cool C.D. Pulmonary vascular involvement in chronic obstructive pulmonary disease // *Eur. Respir. J.* 2003. Vol. 46. P. 28-32.
524. Walford G. Nitric oxide in vascular biology / G. Walford, J. Loscalzo // *J. Thromb. Haemost.* 2003. Vol.1 (10). P. 2112-2118.
525. Ware J.E., Sherbourne C.D. The MOS 36-item short form health survey (SF-36): conceptual framework and item selection // *Medical Care.* 1992. Vol.30. P. 473-483.
526. Arterial stiffness, wave reflection, and the risk of coronary artery disease / Weber et al. // *Circulation.* 2004. Vol. 109. P. 184-189.
527. Weitzenblum E., Chaouat A. Hypoxic pulmonary hypertension in man: what minimum daily duration of hypoxaemia is required? // *Eur. Respir. J.* 2007. Vol. 60. P.50-156.
528. Echocardiography in chronic heart failure in the community / N.M. Wheeldon et al. // *Q. J. Med.* 1993. Vol.86 (1). P. 17-23.
529. Nitric Oxide and the Regulation of Large Artery Stiffness From Physiology to Pharmacology / I.B. Wilkinson et al. // *Hypertension.* 2004. Vol. 44. P. 112-119.
530. Systemic Inflammation in Asthma and COPD / T. Wouters, K. Reynaert, K. Den-tener et al. // *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2009. Vol. 6. P. 638-647.
531. Age-dependent atrial remodeling induced by recombinant human interleukin-11: implications for atrial flutter/fibrillation / J. Xu et al. // *J. Cardiovasc. Pharmacology.* 2002. Vol. 3. P. 435-440.

-
532. Validity, reproducibility and clinical significance of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement / A. Yamashina et al. // *Hypertens. Res.* 2002. Vol. 25. P.359-364.
533. Yanda S. et al. Statin in COPD // *Chest.* 2009. Vol. 136, №9. P. 734-743.
534. Young R.P., Hopkins R., Eaton T.E. Forced expiratory volume in one second: not just a lung function test but a marker of premature death from all causes // *Eur. Respir. J.* 2007. Vol.30(4). P 616-622.
535. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study / S. Yusuf et al. // *Lancet.* 2004. Vol. 364. P.937-952.
536. Mechanisms, Pathophysiology and Therapy of Arterial Stiffness / S.J. Zieman et al. // *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.* 2005. Vol. 25. P. 932-943.
537. Reduced pulmonary function is associated with central arterial stiffness in men / M.Zureik et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001. Vol. 164. P. 2181-2185.

Анкета
для пациента ХОБЛ, сочетанной с ИБС

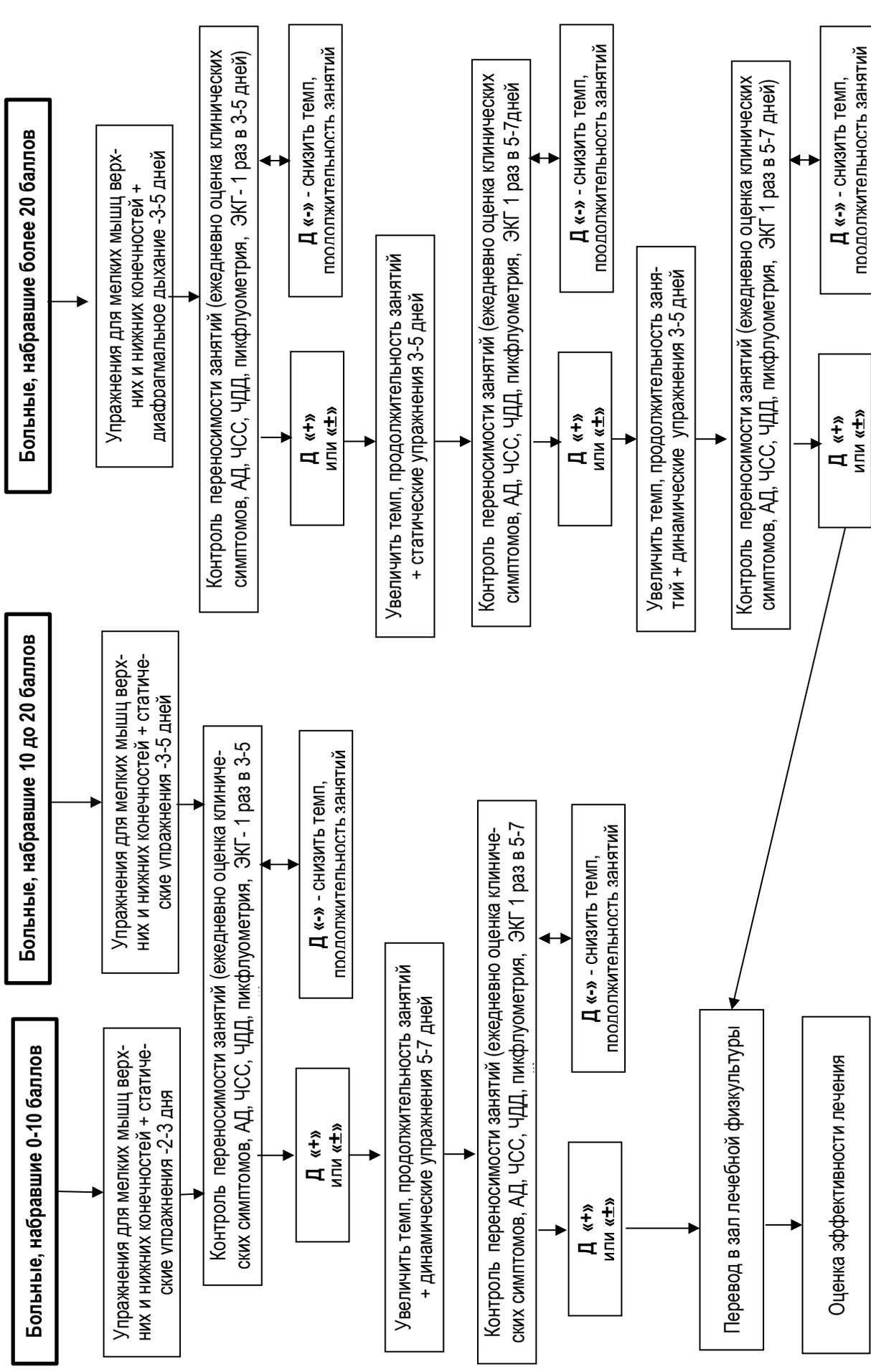
Вопросы для выявления атипичного течения ИБС

1. Бывает ли у Вас чувство:
 - а) онемения левой руки;
 - б) резкой слабости;
 - в) повышенной потливости;
 - г) чувство нехватки воздуха;
 - д) дискомфорта в грудной клетке.
2. Когда возникает это чувство:
 - а) при нагрузке;
 - б) в покое;
 - в) при курении.
3. Что вы делаете, если это чувство возникает во время нагрузки:
 - а) продолжаете идти;
 - б) прекращаете нагрузку;
 - в) принимаете нитроглицерин или другие препараты.
4. Как быстро это чувство проходит после прекращения нагрузки или приема препаратов:
 - а) в течение 1- 5 минут;
 - б) не проходит

Атипичное течение стенокардии диагностируют при ответе «да» на следующие вопросы: 1-а,б, в,г, д; 2-а; 3-б,в; 4-а.

Приложение 2

Алгоритм проведения лечебной гимнастики больных ХОБЛ, сочетанной с ИБС, на стационарном этапе



Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, АД – артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ЧДД – частота дыхательных движений, ЭКГ – электрокардиограмма, Д – динамика «+»-положительная, «-»-отрицательная, «±»- незначительная.

Приложение 3.

**Динамика некоторых ЭхоКГ показателей в группах больных на стационарном этапе
в зависимости от проведенной терапии**

4-я группа (n=26)	% изменений	-1,7	-2,3	-1,9	+1,9	-3,3	-4,2	-4,8	+4,5	+5,04	-2,4	-2,3	-	-2,1	-1,5	2,7
	10-12 день	131,08	67,59	0,445	60,36	20,53	0,93	328,25	1,14	1,25	133,9	62,08	1,02	96,41	1558,8	58,88
3-я группа (n=27)	исходно	133,35	69,18	0,449	59,25	21,24	0,97	345,43	1,09	1,19	137,2	63,57	1,02	98,45	1583,3	57,32
	% изменений	-1,2	-1,6	-1,1	+1,4	-2,9	-3,1	-4,6	+3,5	+4,2	-1,9	-1,9	-	-2,1	-1,4	+2,4
2-я группа (n=30)	10-12 день	129,82	68,26	0,444	60,27	20,66	0,95	326,61	1,16	1,23	134,2	62,61	1,03	96,52	1562,1	59,04
	исходно	131,30	69,34	0,449	59,42	21,27	0,98	342,42	1,12	1,18	136,8	63,85	1,03	98,42	1583,54	57,65
1-я группа (n=25)	% изменений	-1,9	-1,7	-1,7	+1,8	-3,1	-4,2	-5,8	+4,4	+5,1	-2,9	-2,8	-0,9	-2,2	-3	+2,1
	10-12 день	129,88	68,06	0,446	60,22	20,15	0,92	318,82	1,17	1,23	134,4	62,14	1,03	96,28	1546,2	58,57
Группа кон- троля (n=28)	исходно	132,34	69,22	0,449	59,18	20,78	0,96	338,44	1,12	1,17	136,4	63,27	1,04	98,44	1578,36	57,32
	% изменений	-3,2	-3,4	-2,4	+3,3	+3,9	-5,1	-8,5	+5,2	+6,6	-4,9	-3,9	-1,9	-2,3	-3,5	+3,9
Здоровые	10-12 день	128,72	67,43	0,443	60,27	21,75	0,93	308,4	1,20	1,29	131,4	61,37	1,01	96,21	1532,7	59,62
	исходно	132,96	69,81	0,454	58,37	22,61	0,98	336,95	1,14	1,21	138,2	63,83	1,03	98,43	1588,42	57,36
Показатели	% изменений	-1,2	-1,4	-1,2	+1,2	-2,8	-3,1	-4,1	+3,5	+4,1	-1,5	-1,4	-	-3,4	-1,3	+1,4
	10-12 день	129,63	68,26	0,450	60,59	20,84	0,94	324,63	1,17	1,27	132,4	62,25	1,02	95,64	1551,32	58,04
Показатели	исходно	131,24	69,22	0,451	59,88	21,22	0,97	338,42	1,13	1,22	135,2	63,28	1,02	98,92	1572,21	57,24
	Здоровые	112,92	43,48	0,29	64,69	11,81	0,74	175,23	1,54	1,59	116,6	46,32	0,86	72,92	1281,6	65,12
Показатели	КДО	мл	КСО	мл	ФВ	СрдДЛ	МСК	ОЛСС,	Е/Атк	Е/А мк	КДО	КСО	ТЭС	ИММ	ОПСС	ФВ
	ПЖ, мл	ПЖ, мл	ПЖ, см	ПЖ, %	Амм	ЛА,	дин•с•	дин•с•	мл	мл	мл	мл	см	ЛЖ,	дин•с•	ЛЖ, %
Примечание: все различия не достоверны.																

Динамика некоторых показателей артериальной ригидности в группах больных ХОБЛ сочетанной с ИБС на стационарном этапе в зависимости от проведенной терапии (M±m)

Показатели	Группы	Исходно	10-12 день	% изменений	Здоровые
PWV аорты (м/с)	группа контроля (28)	12,50±1,03	11,86±0,89	-5,1	6,88±0,93
	1-я группа (n=24)	12,48±1,05	11,74±0,86	-5,9	
	2-я группа (n=30)	12,54±0,98	11,53±0,73	-8,1	
	3-я группа (n=27)	12,48±1,05	11,78±0,70	-5,6	
	4-я группа (n=23)	12,52±1,04	11,52±0,72	-7,9	
R-AI, ед.	группа контроля	0,98±0,04	1,02±0,02	+4,01	1,24±0,06
	1-я группа	0,96±0,04	1,02±0,03	+6,3	
	2-я группа	0,96±0,03	1,04±0,04	+8,3	
	3-я группа	0,98±0,04	1,02±0,02	+4,04	
	4-я группа	0,97±0,03	1,04±0,02	+7,2	
R-CAVI, ед.	группа контроля	13,41±0,92	12,81±0,61	-4,5	6,94±0,32
	1-я группа	13,46±0,98	12,80±0,61	-5,1	
	2-я группа	13,25±0,76	12,18±0,38	-8,2	
	3-я группа	13,36±0,92	12,88±0,61	-4,6	
	4-я группа	13,25±0,76	12,42±0,52	-6,3	

Примечание: все различия не достоверны.

Сведения об авторах

**Павленко
Валентина
Ивановна** Доктор медицинских наук,
доцент кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО
«Амурская государственная медицинская академия»
Минздрава России

**Виктор
Павлович
Колосов** Член-корреспондент РАМН,
доктор медицинских наук, профессор,
директор ФГБУ «Дальневосточный научный центр
физиологии и патологии дыхания» Сибирского отде-
ления РАМН

**Нарышкина
Светлана
Владимировна** Доктор медицинских наук, профессор,
Заведующая кафедрой факультетской терапии ГБОУ
ВПО «Амурская государственная медицинская акаде-
мия» Минздрава России

Компьютерная верстка Соколова Н.В.

**ОСОБЕННОСТИ КОМОРБИДНОГО ТЕЧЕНИЯ,
ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ЛЕЧЕНИЕ
ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ
ЛЕГКИХ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА**

Монография

Изд-во ФГБУ ДНЦ ФПД СО РАМН. 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22.
отпечатано в типографии «Фабрика рекламы»,
г. Благовещенск, пер Волошина, оф. 5., тел (4162) 377-570
Формат 64×84/16. Усл. печ. л. 12,46. Тираж 500.
Подписано к печати 30.04.2014.