

# Отчет о проверке на заимствования №1



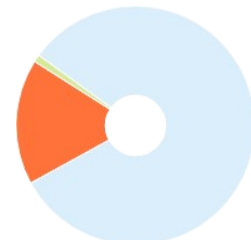
**Автор:** Проказина Людмила Анатольевна [prokazinala@list.ru](mailto:prokazinala@list.ru) / ID: 5684  
**Проверяющий:** Проказина Людмила Анатольевна ([prokazinala@list.ru](mailto:prokazinala@list.ru) / ID: 5684)  
**Организация:** Амурский государственный университет  
 Отчет предоставлен сервисом «Антиплагиат» - <http://amursu.antiplagiat.ru>

## ИНФОРМАЦИЯ О ДОКУМЕНТЕ

№ документа: 460  
 Начало загрузки: 27.03.2019 04:55:03  
 Длительность загрузки: 00:00:26  
 Имя исходного файла: Влияние противовоспалительной терапии на долгосрочный прогноз и течение хронической обструктивной болезни легких разного риска  
 Размер текста: 3480 кБ  
 Символов в тексте: 224344  
 Слов в тексте: 27167  
 Число предложений: 2911

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ ОТЧЕТЕ

Последний готовый отчет (ред.)  
 Начало проверки: 27.03.2019 04:55:30  
 Длительность проверки: 00:00:47  
 Комментарии: не указано  
 Модули поиска: Кольцо вузов, Модуль поиска общепотребительных выражений, Модуль поиска перефразирований Интернет, Модуль поиска Интернет, Модуль поиска переводных заимствований, Цитирование, Сводная коллекция ЭБС, Модуль поиска "АМГУ"



ЗАИМСТВОВАНИЯ	ЦИТИРОВАНИЯ	ОРИГИНАЛЬНОСТЬ
17,37%	0,53%	82,1%

Заимствования — доля всех найденных текстовых пересечений, за исключением тех, которые система отнесла к цитированиям, по отношению к общему объему документа.  
 Цитирования — доля текстовых пересечений, которые не являются авторскими, но система посчитала их использование корректным, по отношению к общему объему документа. Сюда относятся оформленные по ГОСТу цитаты; общепотребительные выражения; фрагменты текста, найденные в источниках из коллекций нормативно-правовой документации.  
 Текстовое пересечение — фрагмент текста проверяемого документа, совпадающий или почти совпадающий с фрагментом текста источника.  
 Источник — документ, проиндексированный в системе и содержащийся в модуле поиска, по которому проводится проверка.  
 Оригинальность — доля фрагментов текста проверяемого документа, не обнаруженных ни в одном источнике, по которым шла проверка, по отношению к общему объему документа.  
 Заимствования, цитирования и оригинальность являются отдельными показателями и в сумме дают 100%, что соответствует всему тексту проверяемого документа.  
 Обращаем Ваше внимание, что система находит текстовые пересечения проверяемого документа с проиндексированными в системе текстовыми источниками. При этом система является вспомогательным инструментом, определение корректности и правомерности заимствований или цитирований, а также авторства текстовых фрагментов проверяемого документа остается в компетенции проверяющего.

№	Доля в отчете	Доля в тексте	Источник	Ссылка	Актуален на	Модуль поиска	Блоков в отчете	Блоков в тексте
[01]	1,12%	2,21%	Диссертация на соискание ученой степ.	<a href="http://vsmaburdenko.ru">http://vsmaburdenko.ru</a>	20 Дек 2017	Модуль поиска Интернет	30	58
[02]	1,3%	1,91%	<a href="http://orca.cf.ac.uk/68036/1/PhD%20the...">http://orca.cf.ac.uk/68036/1/PhD%20the...</a>	<a href="http://orca.cf.ac.uk">http://orca.cf.ac.uk</a>	05 Янв 2018	Модуль поиска переводных заимствований	24	32
[03]	0,76%	1,76%	Оптимизация патогенетической терап..	<a href="http://1spbgmu.ru">http://1spbgmu.ru</a>	02 Окт 2018	Модуль поиска Интернет	24	56
[04]	1,06%	1,72%	The extra-pulmonary effects of chronic o..	<a href="http://eprints.nottingham.ac.uk">http://eprints.nottingham.ac.uk</a>	07 Янв 2018	Модуль поиска переводных заимствований	21	28
[05]	0,49%	1,71%	Полный текст диссертации (размещен...	<a href="https://kemcardio.ru">https://kemcardio.ru</a>	17 Сен 2018	Модуль поиска Интернет	17	52
[06]	0,24%	1,67%	<a href="http://www.fesmu.ru/SITE/files/editor/fil...">http://www.fesmu.ru/SITE/files/editor/fil...</a>	<a href="http://fesmu.ru">http://fesmu.ru</a>	06 Ноя 2018	Модуль поиска Интернет	7	52
[07]	0,26%	1,63%	Полный текст	<a href="http://cfpd.amursu.ru">http://cfpd.amursu.ru</a>	21 Ноя 2016	Модуль поиска Интернет	12	57
[08]	0,54%	1,57%	<a href="https://esu.citis.ru/dissertation/09B5SEH..">https://esu.citis.ru/dissertation/09B5SEH..</a>	<a href="https://esu.citis.ru">https://esu.citis.ru</a>	20 Мар 2018	Модуль поиска Интернет	13	45
[09]	0,44%	1,55%	Текст диссертации Агапова Ю.П. (дата з..	<a href="http://tajmedun.tj">http://tajmedun.tj</a>	23 Сен 2017	Модуль поиска Интернет	11	41
[10]	0%	1,55%	<a href="https://esu.citis.ru/dissertation/2YsYG00...">https://esu.citis.ru/dissertation/2YsYG00...</a>	<a href="https://esu.citis.ru">https://esu.citis.ru</a>	20 Мар 2018	Модуль поиска Интернет	0	41
[11]	0,25%	1,5%	<a href="https://cfpd.amursu.ru/attachments/art...">https://cfpd.amursu.ru/attachments/art...</a>	<a href="https://cfpd.amursu.ru">https://cfpd.amursu.ru</a>	03 Мар 2018	Модуль поиска Интернет	11	56
[12]	0,63%	1,47%	Нарушения легочного кровообращен..	<a href="http://iemspp.ru">http://iemspp.ru</a>	02 Окт 2018	Модуль поиска Интернет	13	40
[13]	1,07%	1,4%	Vol. 8 Issue 1 (2015) - Vestnik Sovremenn..	<a href="http://vskmjournals.org">http://vskmjournals.org</a>	07 Янв 2018	Модуль поиска переводных заимствований	16	19
[14]	0,64%	1,2%	None	<a href="http://amursma.ru">http://amursma.ru</a>	04 Янв 2018	Модуль поиска переводных заимствований	11	17
[15]	1,15%	1,2%	Полный текст	<a href="http://cfpd.amursu.ru">http://cfpd.amursu.ru</a>	29 Янв 2017	Модуль поиска перефразирований Интернет	12	12
[16]	0,36%	1,12%	<a href="https://esu.citis.ru/dissertation/ОHCGPB..">https://esu.citis.ru/dissertation/ОHCGPB..</a>	<a href="https://esu.citis.ru">https://esu.citis.ru</a>	20 Мар 2018	Модуль поиска Интернет	11	32
[17]	0,97%	1,08%	не указано	<a href="http://astgmu.astrakhan.ru:8080">http://astgmu.astrakhan.ru:8080</a>	01 Янв 2017	Модуль поиска перефразирований Интернет	11	13

[18]	0,49%	1,07%	Открыть PDF	<a href="http://umedp.ru">http://umedp.ru</a>	10 Янв 2017	Модуль поиска Интернет	18	39
[19]	0,62%	1,06%	<a href="http://orca.cf.ac.uk/56382/1/2014DaviesC...">http://orca.cf.ac.uk/56382/1/2014DaviesC...</a>	<a href="http://orca.cf.ac.uk">http://orca.cf.ac.uk</a>	04 Янв 2018	Модуль поиска переводных заимствований	14	17
[20]	0,84%	1,06%	<a href="http://eprints.gla.ac.uk/90469/1/90469.p...">http://eprints.gla.ac.uk/90469/1/90469.p...</a>	<a href="http://eprints.gla.ac.uk">http://eprints.gla.ac.uk</a>	04 Янв 2018	Модуль поиска переводных заимствований	14	16
[21]	0,45%	0,83%	Загрузить	<a href="http://nii.pulmonology.ru">http://nii.pulmonology.ru</a>	07 Янв 2017	Модуль поиска перефразирований Интернет	8	12
[22]	0,28%	0,83%	Патофизиологические механизмы и б...	<a href="https://cfpd.amursu.ru">https://cfpd.amursu.ru</a>	02 Окт 2018	Модуль поиска Интернет	5	21
[23]	0,05%	0,8%	208988	<a href="http://biblioclub.ru">http://biblioclub.ru</a>	раньше 2011	Сводная коллекция ЭБС	3	24
[24]	0,14%	0,78%	Диссертация_Баздырев_2018	не указано	02 Ноя 2018	Кольцо вузов	4	19
[25]	0,35%	0,77%	диссертация Бородкин АВ	<a href="http://science.sgm.ru">http://science.sgm.ru</a>	14 Окт 2018	Модуль поиска Интернет	6	20
[26]	0,53%	0,7%	Автореферат диссертации Павленко Ва.	<a href="http://amursma.ru">http://amursma.ru</a>	08 Янв 2017	Модуль поиска перефразирований Интернет	7	9
[27]	0,62%	0,67%	Depression and Anxiety in cases of COPD	<a href="http://oaji.net">http://oaji.net</a>	04 Янв 2018	Модуль поиска переводных заимствований	9	9
[28]	0%	0,66%	229360	<a href="http://biblioclub.ru">http://biblioclub.ru</a>	раньше 2011	Сводная коллекция ЭБС	0	20
[29]	0,18%	0,51%	2012 г. N 2	<a href="http://medtsu.tula.ru">http://medtsu.tula.ru</a>	13 Ноя 2016	Модуль поиска Интернет	5	15
[30]	0,12%	0,48%	237243	<a href="http://biblioclub.ru">http://biblioclub.ru</a>	19 Апр 2016	Сводная коллекция ЭБС	2	11
[31]	0,22%	0,45%	Влияние легочной физической реабил...	<a href="http://tyumsma.ru">http://tyumsma.ru</a>	29 Янв 2017	Модуль поиска перефразирований Интернет	3	6
[32]	0%	0,43%	В ФОРМАТЕ FB2	<a href="http://rulit.me">http://rulit.me</a>	27 Окт 2017	Модуль поиска Интернет	0	17
[33]	0,3%	0,42%	Диссертация на соискание ученой степ.	<a href="http://vsmaburdenko.ru">http://vsmaburdenko.ru</a>	28 Янв 2017	Модуль поиска перефразирований Интернет	4	6
[34]	0%	0,39%	Респираторные осложнения коронарн.	не указано	28 Ноя 2017	Кольцо вузов	0	9
[35]	0,11%	0,34%	Фундам и прикл проблемы здоровьес...	не указано	29 Июн 2017	Кольцо вузов	3	10
[36]	0,13%	0,3%	229359	<a href="http://biblioclub.ru">http://biblioclub.ru</a>	раньше 2011	Сводная коллекция ЭБС	2	7
[37]	0%	0,3%	<a href="https://kaznmu.kz/press/wp-content/up...">https://kaznmu.kz/press/wp-content/up...</a>	<a href="https://kaznmu.kz">https://kaznmu.kz</a>	20 Ноя 2016	Модуль поиска Интернет	0	9
[38]	0%	0,26%	Сосновских И.В.	не указано	22 Мая 2015	Кольцо вузов	1	7
[39]	0%	0,26%	276044	<a href="http://biblioclub.ru">http://biblioclub.ru</a>	20 Апр 2016	Сводная коллекция ЭБС	0	8
[40]	0%	0,26%	Вестник новых медицинских технолог...	<a href="http://bibliorossica.com">http://bibliorossica.com</a>	26 Мая 2016	Сводная коллекция ЭБС	0	7
[41]	0%	0,25%	испр_Метаболизм Оксид азота для Ба...	не указано	22 Мар 2018	Кольцо вузов	0	7
[42]	0%	0,25%	229357	<a href="http://biblioclub.ru">http://biblioclub.ru</a>	раньше 2011	Сводная коллекция ЭБС	0	6
[43]	0,09%	0,24%	<a href="https://cfpd.amursu.ru/attachments/art...">https://cfpd.amursu.ru/attachments/art...</a>	<a href="https://cfpd.amursu.ru">https://cfpd.amursu.ru</a>	03 Мар 2018	Модуль поиска Интернет	6	10
[44]	0,14%	0,24%	Диссертация	<a href="http://fbmse.ru">http://fbmse.ru</a>	01 Янв 2017	Модуль поиска перефразирований Интернет	2	4
[45]	0,07%	0,21%	Пациент с ХОБЛ_Доктор.Ру	не указано	29 Окт 2017	Кольцо вузов	1	4
[46]	0%	0,2%	132394	<a href="http://biblioclub.ru">http://biblioclub.ru</a>	раньше 2011	Сводная коллекция ЭБС	0	6
[47]	0%	0,19%	Download the Conference materials>>>	<a href="http://kurskmed.com">http://kurskmed.com</a>	13 Окт 2012	Модуль поиска Интернет	1	7
[48]	0%	0,18%	237244	<a href="http://biblioclub.ru">http://biblioclub.ru</a>	19 Апр 2016	Сводная коллекция ЭБС	0	5
[49]	0%	0,16%	Вестник новых медицинских технолог...	<a href="http://bibliorossica.com">http://bibliorossica.com</a>	26 Мая 2016	Сводная коллекция ЭБС	0	5
[50]	0,09%	0,15%	Фундаментальные исследования. № 3,...	<a href="http://bibliorossica.com">http://bibliorossica.com</a>	26 Мая 2016	Сводная коллекция ЭБС	1	3
[51]	0%	0,15%	132417	<a href="http://biblioclub.ru">http://biblioclub.ru</a>	15 Апр 2016	Сводная коллекция ЭБС	0	5
[52]	0,1%	0,13%	OPTIMIZATION OF CHRONIC OBSTRUCT...	<a href="http://vskmjjournal.org">http://vskmjjournal.org</a>	29 Янв 2017	Модуль поиска перефразирований Интернет	2	2
[53]	0%	0,11%	Асирян Е.Г. Монография/ВВЕДЕНИЕ-М...	не указано	22 Мар 2018	Кольцо вузов	0	2
[54]	0%	0,08%	Синеглазова А.В.	не указано	22 Мая 2015	Кольцо вузов	0	2

[55]	0%	0,07%	ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ СИСТЕМЫ ДЕ... не указано		19 Окт 2018	Кольцо вузов	0	1
[56]	0%	0,07%	не указано	<a href="http://nauchkor.ru">http://nauchkor.ru</a>	29 Янв 2017	Модуль поиска перефразирований Интернет	0	1
[57]	0,07%	0,07%	<a href="http://bmjopen.bmj.com/panels_ajax_ta...">http://bmjopen.bmj.com/panels_ajax_ta...</a>	<a href="http://bmjopen.bmj.com">http://bmjopen.bmj.com</a>	08 Янв 2018	Модуль поиска переводных заимствований	1	1
[58]	0,03%	0,07%	Тезисы	<a href="http://almazovcentre.ru">http://almazovcentre.ru</a>	12 Дек 2016	Модуль поиска Интернет	1	2
[59]	0%	0,06%	104244	<a href="http://biblioclub.ru">http://biblioclub.ru</a>	13 Апр 2016	Сводная коллекция ЭБС	0	2
[60]	0%	0,05%	Вестник новых медицинских технолог...	<a href="http://bibliorossica.com">http://bibliorossica.com</a>	26 Мая 2016	Сводная коллекция ЭБС	0	2
[61]	0,05%	0,05%	Открыть PDF	<a href="http://umedp.ru">http://umedp.ru</a>	29 Янв 2017	Модуль поиска перефразирований Интернет	1	1
[62]	0%	0,05%	Билевич	не указано	25 Ноя 2016	Кольцо вузов	0	1
[63]	0%	0,04%	136322	<a href="http://biblioclub.ru">http://biblioclub.ru</a>	раньше 2011	Сводная коллекция ЭБС	0	1
[64]	0,53%	0%	не указано	не указано	раньше 2011	Модуль поиска общеупотребительных выражений	34	59

## Текст документа

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ

ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ **64**

«АМУРСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»

МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ **26** ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи **1**

Кулик Екатерина Геннадьевна

ВЛИЯНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ НА  
ДОЛГОСРОЧНЫЙ ПРОГНОЗ И ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ  
ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ РАЗНОГО РИСКА

14.01.25- пульмонология ( **медицинские науки** )

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель

доктор медицинских наук, **8** доцент **6**

Павленко Валентина Ивановна **11**

Благовещенск - 2019

2

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....3

Глава 1. **1** СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ХРОНИЧЕСКОЙ  
ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ ( **1** обзор литературы **1** ).....12

Глава 2. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ ГРУПП И МЕТОДЫ  
ИССЛЕДОВАНИЯ.....29

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....49

3.1. Влияние противовоспалительной терапии на показатели системного  
воспаления в зависимости от категории риска хронической обструктивной  
болезни легких и длительности лечения..... 49

3.2. Динамика показателей эндотелиальной дисфункции при хронической  
обструктивной болезни легких в зависимости от фенотипа и длительности  
противовоспалительной терапии.....59

3.3. Характеристика основных клинико-функциональных параметров у больных  
хронической обструктивной болезнью легких с низким и высоким риском при  
разных режимах противовоспалительной терапии.....77

3.4. Долгосрочный прогноз у больных хронической обструктивной болезнью  
легких с низким и высоким риском.....87

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ **16** РЕЗУЛЬТАТОВ.....97

ВЫВОДЫ.....	105
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 12 .....	106
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	107
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	108
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 5 .....	109

3

## ВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования 5

Согласно современным представлениям хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) это мультифакториальное заболевание, которое проявляется различными клиническими фенотипами и многообразными внелегочными эффектами, что диктует дифференцированный подход к лечению и реабилитации каждого пациента [4,10,24]. Согласно данным многоцентрового эпидемиологического исследования GARD (2012-2013гг.) в России среди лиц с респираторными симптомами диагноз ХОБЛ встречается в 21,8% случаев, в общей популяции в 15% (более 21 млн. человек) [119]. По данным ВОЗ летальность от ХОБЛ среднетяжелой и тяжелой степени обструкции занимает третью позицию в мире и составляет около 3 млн. человек в год [175]. Это наиболее актуальная проблема практического здравоохранения с огромными фармакоэкономическими затратами, которые составляют в некоторых странах порядка 40 млрд. долларов США (44,2% от всех затрат).

Большая часть финансовых расходов приходится на обострения ХОБЛ, во время которых состояние больных характеризуется резким ухудшением самочувствия с выраженными клиническими симптомами, усугублением бронхиальной обструкции и снижением качества жизни, что служит основанием для эскалации медикаментозной терапии [185]. Частые обострения являются независимым прогностическим фактором ХОБЛ взаимосвязанным с частотой смертности [102,103]. На сегодняшний день ведется большое количество исследований, изучающих возможности лечения заболевания, его прогнозирования и реабилитации больных [62,67,71]. Однако возникает множество противоречий между учеными об универсальных прогностических критериях ХОБЛ, которые могли бы информативно предположить не только

4

фенотип заболевания, но и ответ на терапию. Особенно скудными являются данные о разработке прогностических маркеров и схем лечения для пациентов ХОБЛ категории низкого риска [128].

Ключевую роль в развитии ХОБЛ играет системное воспаление [25], не смотря на это, список противовоспалительных средств небольшой. В 2009 году в России появились данные о противовоспалительном потенциале селективного ингибитора фосфодиэстеразы-4 (ФДЭ-4)- рофлумапта для лечения ХОБЛ, однако, на сегодняшний день, его действие на системные проявления заболевания и критерии отбора больных для применения препарата остаются недостаточно изученными.

В настоящее время удельный вес внимания исследователей обращен на разработку предикторов тяжести течения ХОБЛ. Известно, что среди них основную роль играет частота обострений и развитие внелегочных эффектов системного воспаления. Однако влияние противовоспалительной терапии на частоту обострений изучено только у больных с тяжелым и крайне тяжелым течением. При этом практически не встречаются работы о возможностях прогнозирования эффективного ответа на проводимое лечение у больных ХОБЛ как с низким, так и высоким риском. Кроме того, нет данных о влиянии селективного ингибитора ФДЭ-4 на эндотелиальную сосудистую дисфункцию (ЭД) и риск развития сердечно-сосудистых событий у больных ХОБЛ.

Степень разработанности темы исследования

Современные представления о ХОБЛ с позиции патофизиологических основ, фенотипирования, диагностики и лечения получены путем глубокого детального анализа более 300 научных работ отечественных и зарубежных исследователей. Особое внимание обращено на изучение патогенетических механизмов развития системного воспаления и его внелегочных проявлений, в том числе у пациентов с сопутствующей патологией [13,34,36,45,55,113,121].

Изучаются противовоспалительные эффекты препаратов, применяемых в лечении ХОБЛ, показания к их назначению и критерии дифференцированного отбора

5  
больных для достижения оптимального контроля лечения [26,42,86,88,96,146,192].

Цель исследования

Установить влияние противовоспалительной терапии ингибитором ФДЭ-4 на показатели системного воспаления, артериальной ригидности, функции внешнего дыхания и долгосрочный прогноз при хронической обструктивной болезни легких высокого и низкого риска.

Задачи

1. Изучить влияние противовоспалительной терапии рофлумастилом на показатели системного воспаления при ХОБЛ категории низкого и высокого риска при долгосрочном и краткосрочном режимах лечения.

2. Оценить воздействие противовоспалительной терапии рофлумастилом на показатели ЭД и риск развития ишемии миокарда у больных ХОБЛ низкого и высокого риска **20**.

3. Определить изменения клинико-функциональных параметров и функции внешнего дыхания в зависимости от длительности противовоспалительной терапии у больных ХОБЛ с низким и высоким риском.

4. Оценить риск развития обострений у больных ХОБЛ **20** различных категорий риска при длительной противовоспалительной терапии.

5. Изучить влияние рофлумастила на долгосрочный прогноз ХОБЛ низкого и высокого риска.

6. На основании полученных закономерностей разработать способы прогнозирования эффективности противовоспалительной терапии рофлумастилом у больных ХОБЛ низкого и высокого риска.

Научная новизна **2**

6  
Впервые проведена оценка динамики биомаркеров воспаления у больных ХОБЛ **2** с низким и высоким риском на фоне применения рофлумастила в течение 12 месяцев в составе комбинированной терапии. Доказано, что у больных ХОБЛ с низким риском при включении рофлумастила в лечение более 1 месяца отмечается достоверное снижение активности показателей системного воспаления (С-реактивного белка (СРБ), фибриногена, фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), интерлейкин (IL)-6, IL-8), которое сохраняется ниже исходного уровня в течение 12 месяцев при длительной терапии; у больных ХОБЛ с высоким риском наибольший положительный ответ биомаркеров воспаления (провоспалительные цитокины, СРБ) на терапию рофлумастилом в сравнении со стандартной терапией отмечается через 6 месяцев и более.

Впервые изучено влияние противовоспалительной терапии рофлумастилом на параметры артериальной ригидности (АР) у больных ХОБЛ как высокого, так и низкого риска. Установлено, что при долгосрочном включении рофлумастила в комплексную терапию наблюдается улучшение показателей АР как у больных с низким риском (скорость распространения пульсовой волны (СРПВ), индексы аугментации (AI) на сонной артерии и плечах), так и у больных ХОБЛ с высоким риском (СРПВ, сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI), индексы AI).

Впервые определена динамика биохимических маркеров ЭД на фоне дополнительного применения рофлумастила в течение 12 месяцев. Установлено,

что включение препарата приводит к снижению эндотелина-1 (ЭТ-1), гомоцистеина (Гц) при ХОБЛ низкого риска через 1 месяц лечения, при ХОБЛ высокого риска - через 6 месяцев. Показано, что при применении противовоспалительного препарата в долгосрочном режиме отмечается достоверное снижение продукции фактора Виллебранда (ФВ) у больных ХОБЛ низкого риска и тенденция к снижению показателя у больных ХОБЛ с высоким риском.

Получены новые сведения об изменениях клиничко-функциональных параметров на фоне разных фармакологических схем у пациентов ХОБЛ.

7

Доказано, что включение рофлумиласта в комплексную терапию приводит к снижению выраженности респираторных проявлений (одышка, кашель, мокрота) и улучшению качества жизни по тесту САТ через 1 месяц лечения, как у больных ХОБЛ низкого риска, так и высокого риска.

Установлено, что включение противовоспалительной терапии - рофлумиласта в долгосрочном режиме в схему лечения пациентов ХОБЛ с низким риском приводит в 48,9% случаев к повышению объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1) на 21,6% в сравнении с исходными значениями и у 8,9% больных к снижению показателя; в 25,8% случаев ХОБЛ с высоким риском показатель увеличился в среднем на 11,3% и в 31,6% случаев отмечено снижение показателя.

Впервые установлено, что применение рофлумиласта в составе комбинированной терапии в течение 12 месяцев у больных ХОБЛ низкого риска снижает относительный риск (ОР) развития обострений (ОР=0,52[0,30-0,90]) и увеличивает шансы отсутствия обострений в следующем году (отношение шансов (ОШ)=0,19[0,05-0,71],  $p < 0,05$ ); у больных ХОБЛ высокого риска снижает риск частых обострений (ОР=0,57[0,35-0,93],  $p < 0,05$ ), увеличивает шансы отсутствия частых обострений (ОШ=0,32[0,12-0,86],  $p < 0,05$ ) и удлиняет время до наступления следующего обострения (9,33±0,78 месяцев).

Доказана возможность прогнозирования положительного эффекта длительного лечения (в течение 12 месяцев) рофлумиластом для больных ХОБЛ, путем оценки маркеров системного воспаления (TNF- $\alpha$ , IL-8, СРБ, IL-6) и оценочного теста САТ. Разработана математическая модель прогнозирования эффективности лечения противовоспалительным препаратом рофлумиластом для больных ХОБЛ с низким и с высоким риском.

Доказано, что лечение рофлумиластом приводит к снижению риска появления ишемии миокарда (ОР=0,12[0,08-0,91],  $p < 0,05$ ). При этом вероятность появления эпизодов ишемии миокарда у больных ХОБЛ высокого риска составляет 5%.

8

Теоретическая и практическая значимость работы 64

Полученные результаты исследования дополняют знания о ХОБЛ с позиции активности системного воспаления, выраженности клиничко-функциональных нарушений, ЭД и взаимосвязи этих процессов у больных категории низкого и высокого риска.

Доказана необходимость применения рофлумиласта в составе комплексной терапии ХОБЛ у больных с низким риском, так как установлено его положительное влияние на активность системного воспаления (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, СРБ, фибриноген), респираторные жалобы и качество жизни при лечении более 1 месяца, на показатели ЭД (параметры АР и биохимические биомаркеры функциональной активности сосудистого эндотелия). Длительное применение ингибитора ФДЭ-4 рофлумиласта способствует улучшению показателя ОФВ1 у 48,2% больных ХОБЛ низкого риска, снижению частоты обострений за год (ЧОГ) лечения и ОР развития обострений на 48%.

Обоснована целесообразность дополнительного включения ингибитора ФДЭ-4 рофлумиласта в терапию больных ХОБЛ высокого риска, на основании полученных данных о динамике показателей системного воспаления (СРБ, провоспалительных цитокинов), ЭД (параметров АР и содержания ЭТ-1, Гц). Отмечено улучшение ФВД за счет увеличения ОФВ1 у 25,8% пациентов. Длительное применение рофлумиласта у больных категории высокого риска снижает ОР частых обострений на 43% и удлиняет временной промежуток до наступления последующего обострения до 9,33±0,59 месяцев. По результатам анализа клинико-функциональных параметров и показателей системного воспаления выявлены факторы, определяющие клиническую эффективность долгосрочной терапии с применением рофлумиласта у пациентов ХОБЛ с низким риском (оценочного теста САТ, концентрация TNF-α, IL-8), и с высоким риском (оценочный тест САТ, содержание СРБ, IL-6). На основании выявленных закономерностей показана возможность прогнозирования эффективности лечения для каждого фенотипа методом создания

9

дискриминантных уравнений.

Установлено, что длительное применение рофлумиласта в комплексном лечении больных ХОБЛ высокого риска снижает атрибутивный (0,21) и ОР (0,27) развития ишемии миокарда, уменьшает вероятность развития ишемии миокарда на 32% (ОШ=0,21[0,05-0,86], p<0,05).

Методология и методы диссертационного исследования

В настоящем исследовании участвовало 114 больных ХОБЛ и 20 здоровых добровольцев. Научная работа носит открытый, проспективный, сравнительный характер и соответствует требованиям Хельсинской декларации. Пациенты наблюдались в динамике, в соответствии с контрольными точками исследования - через 1,6,12 месяцев проводимой терапии. При личной явке каждого респондента выполнялся следующий диагностический комплекс: оценка выраженности клинических симптомов, выполнение спирометрии, клинического и биохимического анализов крови, определение содержания показателей системного воспаления (СРБ, IL-6, IL-8, TNF-α) и ЭД (ЭТ-1, Гц, ФВ) методом иммуноферментного анализа (ИФА), проведение сфигмографии, регистрация ЭКГ в 12 стандартных отведениях, суточный ЭКГ-мониторинг по Холтеру. Дизайн исследования одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью лицензионного прикладного пакета Statistica 10.0. Полученные данные проанализированы параметрическими и непараметрическими методами вариационной статистики с соблюдением закона о нормальном распределении признака. Достоверность различий принималась при p<0,05.

Положения, выносимые на защиту

10

1. Краткосрочное применение противовоспалительной терапии рофлумиластом у больных ХОБЛ категории низкого риска и длительное применение у больных категории высокого риска <sup>4</sup> на фоне базисной терапии способствует снижению активности системного воспаления.
2. Долгосрочное включение рофлумиласта в терапию больных ХОБЛ как низкого, так и высокого риска приводит к улучшению параметров АР и маркеров функциональной активности сосудистого эндотелия, а также способствует снижению риска развития ишемии миокарда у больных ХОБЛ категории высокого риска.
3. Применение ингибитора ФДЭ-4 рофлумиласта способствует уменьшению клинических проявлений заболевания, улучшению качества жизни по тесту САТ у больных ХОБЛ с высоким и низким риском. Дополнительное включение рофлумиласта в лечение ХОБЛ приводит к повышению ОФВ1 у 48,9%

пациентов с низким риском и у 25,8% больных с высоким риском.

#### 4. 20 Включение рофлумиласта в комплексное лечение ХОБЛ категории

высокого и низкого риска способствует улучшению долгосрочного прогноза заболевания 19 за счет уменьшения риска развития обострений и удлинения временного промежутка между ними.

Степень достоверности и апробация результатов

Научные положения и выводы выполненной работы являются

обоснованными и сделаны на основании достаточного количества исследований, с использованием современных лабораторных методов и сертифицированного оборудования. Статистический анализ данных проводился с помощью электронных прикладных пакетов методами вариационной статистики.

Результаты диссертационного исследования были представлены в виде докладов на следующих научных мероприятиях: конкурс инновационных проектов молодых ученых, студентов, практических врачей, посвященного дню российской науки, 100-летию со дня рождения Н.М. Амосова (Благовещенск, 2014); XIV, XV региональные научно-практические конференции с межрегиональным и

11

международным участием «Молодежь XXI века: шаг в будущее» (Благовещенск, 2013, 2014); XII российско-китайский биомедицинский форум «Инновационные методы лечения в традиционной российской и китайской медицине» (Благовещенск, 2015); VII съезд врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока (Благовещенск, 2017)X, XII международная научная конференция 26 «Системный анализ в медицине» (Благовещенск, 2016, 2018).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 31 научная статья, их них 9 – в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России. По теме диссертационного исследования имеется 1 патент на изобретение РФ.

Личный вклад автора

Автору диссертационной работы принадлежит непосредственное участие в литературном поиске по теме исследования, разработке дизайна и регистрационной карты больного, в отборе участников исследования, статической обработке собственных результатов исследования, обобщении и интерпретация полученных данных и публикации научных трудов.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 135 страницах машинописного текста, оснащена графическим материалом из 23 таблиц и 20 рисунков и включает: литературный обзор, характеристику клинических групп и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации, заключение 26, список сокращений и литературных источников. Список литературы состоит из 251 источников, в том числе 130 отечественных и 121 зарубежных.

ГЛАВА 1

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ХРОНИЧЕСКОЙ 1

12

### ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

#### ( 1 Обзор литературы) 1

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), 6 на сегодняшний день, занимает ведущее место среди респираторной патологии и характеризуется высоким уровнем распространенности, инвалидизации и смертности больных [204]. Согласно эпидемиологическим данным в настоящее время ХОБЛ страдает около 80 млн. людей во всем мире и к 2020 году она будет занимать 5 место среди заболеваний по социальной значимости и фармакоэкономическим затратам.[195]. Результаты проведенного поперечного эпидемиологического исследования в



12 регионах Российской Федерации, основанного на проведении спирометрии, показали, что частота встречаемости ХОБЛ в России составляет 21,8% [154]. Мета-анализ исследований изучающих эпидемиологию ХОБЛ показал, что среди лиц старше 40 лет ХОБЛ диагностируется у 9,2% мужчин и 6,2% женщин. В последние годы наблюдается увеличение частоты встречаемости заболевания среди женщин с проявлениями гендерных особенностей течения болезни и у лиц молодого возраста [43,140,181]. Заболеваемость ХОБЛ особенно высока в развивающихся странах, при этом отмечено, доля городских пациентов больше, чем сельских и составляет 13% против 8,34% [132,195].

ХОБЛ это заболевание, с неуклонно прогрессирующим течением, хотя в момент диагностики большинство больных имеют нетяжелые стадии. На сегодняшний день ежегодная смертность пациентов с ХОБЛ растет и составляет в около 2,9 млн. смертей [3,184]. В своем исследовании P.G.J. Burney (2015), отметил, что во всем мире за период 1990–2010 гг. смертность при ХОБЛ практически не изменилась: ежегодно умирает 2,8–3,0 млн. человек. Результаты многочисленных научных работ в период с 1990 по 2010 год показали, что мировая одногодичная смертность пациентов ХОБЛ составляет около 4% в возрасте старше 45 лет и достигает 28% у лиц в старше 65 лет. При

13 этом причиной смерти больных является не только дыхательная недостаточность, но и коморбидные состояния [183]. К примеру, снижение ОФВ1 на 10 % приводит к повышению частоты развития коронарных событий с летальным исходом на 28%, а нефатальных эпизодов на 20%. Обращает на себя внимание тот факт, что 64 47 приумножается заболеваемость и смертность женщин. Так, самое большое количество женщин болеющих ХОБЛ отмечено в Северной Америке и составляет более 8% [195].

В настоящее время сформулировано представление о том, что ХОБЛ является заболеванием, которое можно предотвратить и лечить [184], что предъявляет определенные требования к тактике лечения таких больных.

Важно отметить, что при ХОБЛ значительная клиническая симптоматика появляется довольно поздно, которая, как доказано, не коррелирует со степенью бронхиальной обструкции [169]. На ранних стадиях заболевание протекает малосимптомно, без выраженной клинической картины, поэтому диагноз пациенту выставляется чаще всего на тяжелых стадиях, что требует большего объема медицинской помощи.

Значительное влияние на течение заболевания оказывают обострения-эпизоды усиления респираторных и экстрапульмональных симптомов. Любое обострение приводит к быстрому снижению функции внешнего дыхания, прогрессированию заболевания и повышению риска летального исхода [205]. В результате длительных исследований установлено, что в среднем на одного пациента ХОБЛ ежегодно приходится от 1 до 4 эпизодов обострений. Вместе с этим выделена группа больных, у которых не возникает ни одного обострения в год. Так, у 23% пациентов с ХОБЛ, участвующих в исследовании ECLIPSE в течение 3-х лет, не отмечались эпизоды обострений, в то время как у 12% больных 64 возникало более 2-х обострений в год [169]. Современные литературные данные указывают на наличие индивидуальной склонности пациентов ХОБЛ к обострениям вне зависимости от степени снижения функции внешнего дыхания, что позволяет выделить отдельный, прогностически значимый фенотип заболевания « с частыми обострениями» (ХОБЛ с  $\geq 2$  среднетяжелыми или 4

14 тяжелыми обострениями в течение года) [6, 10, 123,160].

Установлено, что у пациентов с 4 редкими обострениями качество жизни выше, чем у больных с частыми эпизодами обострений [158]. При эффективно проведенной терапии, временной промежуток между эпизодами обострений ХОБЛ должен составлять не менее 1 месяца после лечения предыдущего, либо 6

недель от начала настоящего обострения [133].

Основным патофизиологическим звеном у людей, страдающих ХОБЛ, является ограничение воздушного потока на выдохе [9]. Известно, что существуют обратимые (спазм мускулатуры бронхов, воспалительный инфильтрат, слизь в просвете бронхов) и необратимые (ремоделирование бронхов, разрушение альвеолярной стенки, поддерживающей просвет терминальных бронхов) компоненты бронхиальной обструкции. На основании морфологических изменений Черняев А.Л., Самсонова М.В. (2013) выделяют 3 основных варианта ХОБЛ: бронхоинтерстициальный, эмфизематозный и истинно обструктивный вариант ХОБЛ, которые имеют разный патогенез и клинические проявления заболевания.

Респираторные симптомы ХОБЛ связаны с наличием воспалительного процесса в дыхательных путях, начиная с доклинической стадии заболевания, который становится более интенсивным по мере прогрессирования болезни с изменением клеточного состава [124].

Принято считать, что основной по частоте причиной ХОБЛ является вдыхание сигаретного дыма [109,184]. В нем содержится множество токсинов, инициирующих каскад воспалительных реакций с активацией клеточного и гуморального иммунитета [144,218]. Изучая биоптаты бронхов и альвеол у больных ХОБЛ, G. Sagamoto и др. (2016) выявили, что у пациентов с легкой формой течения заболевания преобладает инфильтрация тканей макрофагами и Т-лимфоцитами, у больных с тяжелым течением преобладают нейтрофилы и лимфоциты, при этом воспалительный процесс принимает персистирующее течение. В проведенном исследовании указывается, что после прекращения табакокурения процесс воспаления у пациентов сохраняется [161].

15

В результате длительно текущего воспаления клетки аккумулируются, активируется продукция биомедиаторов, провоспалительных цитокинов, интерферонов, что приводит к ряду воспалительных реакций, с формированием бронхиальной обструкции и разрушением структурных элементов альвеол, сужению просвета дистальных бронхов с последующим формированием эмфиземы [15] [188]. Agustí A. (2012) в своем исследовании показал достоверное повышение IgE уже на ранних стадиях заболевания, который ускоряет пролиферацию тканеобразующих клеток и процессы фиброобразования [211]. Важную роль в процессе воспаления играют цитокины, выполняющие функции регуляторов силы и продолжительности гуморального иммунитета [79]. При чрезмерной активации системного воспаления включаются механизмы контроля, путем активации противовоспалительных цитокинов и индукторов развития иммунодепрессии - провоспалительных цитокинов. Так, выявлено увеличение провоспалительных цитокинов при снижении концентрации IL-4 [81,202].

В последние годы большое внимание [64] уделяется изучению системных эффектов, именно они определяют не только тяжесть состояния больного и объем проводимой терапии, но и в значительной мере прогноз заболевания. Agustí A., Edwards L.D., et al. (2012) установили, что у 70 % пациентов имеются признаки системного воспаления, и у 16 % воспаление носит устойчивый характер.

Среди внелегочных эффектов ХОБЛ следует отметить изменение нутритивного статуса, гипотрофию и атрофию скелетной мускулатуры [80, 107, 207], депрессивные состояния [143], кардиоваскулярную патологию [149], остеопороз [199], нормоцитарную анемию, метаболический синдром [15] [112].

Круглякова Л.В. и соавт. (2015) показывают в своей работе взаимосвязь между некоторыми клинико-лабораторными особенностями ХОБЛ и наличием дисбактериоза кишечника. Lu Y., Feng L. (2013) и др. указывают на ассоциацию уровня воспалительных маркеров (IL-6 и СРБ), наличия депрессивных симптомов и степени бронхиальной обструкции у пожилых людей. Особое место у больных

ХОБЛ занимают кардиоваскулярные заболевания, к которым относят

ишемическую болезнь сердца, хроническое легочное сердце,

16

микроциркуляторные и гемостатические расстройства, нарушения сердечного ритма, артериальную гипертензию [22,127]. Сочетание ХОБЛ и ишемической болезни сердца взаимно отягощают друг друга, учитывая возрастные изменения и клиническое течение данных заболеваний [31,81]. По данным ряда авторов данное коморбидное состояние имеют 62% пожилых пациентов ХОБЛ [127]. По результатам своей работы Цейхман И.Я., Момот А.П., Костюченко Г.И (2013) установили, что у больных ХОБЛ имеется тесная взаимосвязь биомаркеров ЭД (фактор Виллебранда, гомоцистеин) с показателями воспаления [92]. Чаще всего врачи в своей практической деятельности сталкиваются с больными ХОБЛ отягощенной коморбидными состояниями, вследствие которых снижается толерантность к физической нагрузке, качество жизни и ее продолжительность [60, 66].

Причины возникновения системных эффектов до сих пор вызывают дискуссии [61]. Мнения большинства авторов согласуются в утверждении, что системное воспаление возникает в результате барьерной несостоятельности локального воспаления в дыхательных путях и длительного воздействия воздушных загрязнителей [20,21]. Эта теория подтверждается тем, что в мокроте больных ХОБЛ уровень СРБ, IL-6 повышается раньше, чем в периферической крови [155]. Также отмечено, что концентрация IL-8, TNF- $\alpha$ , СРБ, IL-6 коррелирует с некоторыми маркерами воспаления дыхательных путей [38, 86, 193]. Однако в литературе имеются данные, что системное воспаление индуцирует воспаление в респираторном тракте [134, 165]. Обращают на себя сведения, что активность системного воспаления имеется не у всех пациентов ХОБЛ [2], что требует дальнейшего изучения причин и следствий данного явления.

Установлено, что повышение числа лейкоцитов, сывороточного содержания СРБ, фибриногена, провоспалительных цитокинов имеется не только во время обострений, но и при стабильном течении ХОБЛ [134,178]. Некоторые из этих факторов выступают не только в роли «маркеров», но играют значительную роль в патогенезе внелегочных проявлений ХОБЛ. Например, S. Kartoge, E.

Di Angelantonio др. (2010) установили, что сывороточная концентрации СРБ

17

является одной из самых достоверных независимых предикторов сердечно-сосудистых заболеваний, кроме того сам белок непосредственно участвует в атерогенезе и развитии эндотелиальной дисфункции. Кроме того, результаты некоторых исследований указывают на патогенетическую связь механизмов системного воспаления и развития легочной артериальной гипертензии при ХОБЛ [110,124].

Известно, что сосудистый эндотелий- это высокодифференцированный, активный однорядный слой клеток, выстилающий все сосуды организма, с активными обменными процессами и множеством функций: транспортная, барьерная, регуляция вазотонуса, процессов гемокоагуляции и контролируемого гемостаза в местах повреждения сосудов, иммуновоспалительные реакции [65]. ЭД - сосудистое осложнение, которое усиливает гипоксию и гипоксемию тканей и усугубляет дыхательную недостаточность в различные периоды ХОБЛ [14,72,145]. На основании функции сосудистого эндотелия Н.Н. Петрищев, Л.В. Васина и др. (2007) выделяют следующие формы ЭД: вазомоторную, гемостатическую, адгезионную, ангиогенную.

Важно, что в процессе воспалительного ответа, продуцируемые медиаторы, продукты окислительного распада оказывают повреждающее воздействие на сосудистую выстилку, что способствует вазоспазму, активации свертывающей и фибринолитической систем крови, атеросклеротических бляшек, повышают риск тромбообразования [46,191,244]. Принимая во внимание, современный

индивидуализированный подход в оценке рисков больного ХОБЛ, исследование эндотелиальной функции с помощью скрининговых функциональных тестов может способствовать коррекции объема терапии, направленной на снижение кардиоваскулярного риска и лечение основного заболевания [11,83,174].

На сегодняшний день не сформулированы четкие лабораторные и инструментальные диагностические критерии ЭД, поэтому в качестве косвенного метода оценки состояния сосудистой стенки, может служить исследование содержания в крови веществ, повреждающих эндотелий. К таким факторам относятся ЭТ-1, ФВ, фактор роста сосудистого эндотелия, Гц и др.

18

ЭТ-1 отражает выраженность ЭД, является продуктом экспрессии эндотелиоцитов и маркером вазомоторной функции [37,93,106,186].

И. Я. Цейхман и соавт. (2013) выявили повышение уровня ЭТ-1 у больных с обострением ХОБЛ более чем в 5 раз.

О влиянии курения и системного воспаления на метаболические процессы в сосудистом эндотелии свидетельствует значительная распространенность гипергомоцистеинемии у больных ХОБЛ. Так, уровень Гц более 11 ммоль/л выявлен у 65 % больных стабильной ХОБЛ [189]. К основным механизмам повреждающего действия гомоцистеина на сосудистый эндотелий у больных ХОБЛ рассматривается оксидативный стресс и нарушение синтеза оксида азота, который связывает Гц, при этом усиливается тромбообразование и активируется продукция цитокинов [18,29,30,40,47,198]. Известно, что гипергомоцистеинемия

является одним из основных факторов **64** риска развития атеросклероза [41]. **29** При

увеличении уровня Гц в плазме на 2,5 мкмоль/л риск развития инфаркта миокарда возрастает на 10 %, а инсульта - на 20 % [49,241].

Гемостатическую функцию сосудистого эндотелия отражает активность ФВ, который относится к адгезивным белкам, регулирующим прилипание тромбоцитов к поврежденным участкам сосудов. При его отсутствии адгезия клеток к поврежденным местам не происходит.

В крупномасштабных исследованиях установлено, что чаще всего причиной смерти больных ХОБЛ является основное заболевание, однако кардиоваскулярные осложнения увеличивают риск летальности больных. Поэтому актуальным направлением являются поиски способов ранней лабораторной и функциональной диагностики ремоделирования сосудов при ХОБЛ [64].

Артериальная ригидность (АР) – это способность сосудистой стенки к сопротивлению и растяжению в ответ на действие давления. Параметры АР отражают механические свойства артерий и являются важным показателем, характеризующим сосудистое ремоделирование [51,78,111].

Согласно Европейским рекомендациям по фармакотерапии артериальной гипертензии (2007) и положениям Американской кардиологической Ассоциации

19

(2015) для определения степени сердечно-сосудистого риска в клинической практике, начиная с амбулаторно-поликлинического этапа, у всех больных необходимо регистрировать АР [220]. По данным некоторых авторов активность системного воспаления, ассоциируется с респираторной симптоматикой и параметрами АР [82, 84].

К общедоступным методам оценки сосудистой жесткости относится определение СРПВ по **магистральным сосудам. Скорость пульсовой волны обусловлена жесткостью сосудистой стенки (чем меньше эластические свойства сосуда, диаметр и толщина его стенки, тем выше скорость пульсовой волны **21** )**.

Следует отметить, что данный показатель, по результатам многочисленных клинических данных зависит от артериального давления и коморбидной патологии у больного, поэтому согласно новым рекомендациям Российских экспертов по оценке АР в клинической практике (2016) согласованно рекомендуют

для определения степени AP использовать индекс CAVI, который обладает независимой диагностической и прогностической значимостью [105].

R. Sabit et al. (2007) обнаружили увеличение AP у больных ХОБЛ 4 по

сравнению со здоровыми лицами 64 того же возраста. Скорость пульсовой волны коррелирует с тяжестью бронхиальной обструкции, системного воспаления и остеопороза [83,137]. Зарубежные авторы установили наличие корреляционной взаимосвязи между степенью гипергомоцистеинемии и повышением CAVI у больных, имеющих артериальную гипертензию, однако подобные данные единичны и не до конца изучены [152, 223]. Кароли Н.А., Ребров А.П. (2012) указывают на то, что избыточная жесткость сосудов, ускоренное отражение пульсовой волны и увеличение СРПВ оказывают существенное влияние на повышение центрального артериального давления, 25 что в конечном итоге снижает насосную функцию сердца. Б.И. Гельцер и Т.А. Бродская (2008) показали, что выраженность AP не увеличивается синхронно с тяжестью ХОБЛ, что объясняется падением насосной функции сердца, начиная с III стадии. Недавно отечественные ученые установили, что нарушение сосудистой жесткости усиливается преимущественно в ночные часы, преимущественно у больных с 27

20

эмфизематозным типом ХОБЛ [52,139].

Vivodtzev и соавт. (2010) показали, что физические тренировки у больных ХОБЛ в течение 4 недель привели к снижению 27 СРПВ на 10%, и увеличению пройденного расстояния в тесте в 6-минутной ходьбой, выносливостью мышц, повышением насыщения крови кислородом [234].

Основными целями лечения ХОБЛ вне обострения является уменьшение повседневных симптомов, снижение риска повторных обострений и замедление прогрессирования заболевания 20 [185]. Вне зависимости от тяжести и длительности заболевания лечебные мероприятия включают в себя отказ от курения, вакцинопрофилактику гриппа и пневмококковой инфекции, применение бронхолитиков, муколитиков, лечение отягощающей коморбидной патологии, оценку необходимости оксигенотерапии [44,75,77,167,187,197].

Большое внимание уделяется проведению легочной реабилитации у пациентов с ежедневными клиническими симптомами, нарушающими повседневную активность, и низким качеством жизни [135,217]. В основе современной программы реабилитации лежит комплексная программа с применением лекарственных препаратов, индивидуального двигательного режима, лечебной физкультуры с дифференцированным протоколом тренировок, физиотерапии, методов рефлексотерапии, гирудотерапии, светолечения по показаниям, оксигенотерапии [71,77].

Ранее в международных и национальных стандартах ведения больных ХОБЛ предлагался ступенчатый подход к лечению, основанный на степени бронхиальной обструкции [74,116,251]. Однако данные рекомендации, не учитывают клиническую симптоматику и ЧОГ, которые определяют качество жизни пациентов и прогноз заболевания. Поэтому в настоящее время весьма актуальным считается применение пациент-ориентированной схемы терапии, основанной на многомерной оценке симптомов [118,206]. Для подбора персонифицированной схемы лечения с помощью интегральной классификации рекомендуется провести оценку состояния каждого больного, учитывая наличие клинических симптомов (выраженные, невыраженные), степень обструкции 15

21

дыхательных путей (спирометрическая классификация) и риск возникновения обострений 15 [118,184].

Фармакологическая терапия предполагает последовательное повышение или снижение объема терапии в соответствии с выраженностью симптомов и частотой обострения ХОБЛ. Последний документ GOLD (2017) рекомендует динамическое

принятие решения в пределах каждой категории [185]. Исходная унифицированная схема терапии имеет различные варианты продолжения (предпочтительный и альтернативный) в зависимости от приверженности пациента лечению.

Активность системного воспаления и обострения ХОБЛ имеют двусторонние взаимоотношения [242,249]: с одной стороны при обострениях значительно увеличена концентрация воспалительных маркеров в сыворотке крови; с другой стороны, высокий уровень фибриногена и IL-6 является фактором риска развития обострения [192]. В 64 связи с этим одним из 64 важных положений фармакотерапии ХОБЛ является снижение системного воспаления и уровня его маркеров [248].

Учитывая патогенетические основы ХОБЛ, очевидно, что современная противовоспалительная терапия должна быть в основе лечения пациентов вне зависимости от фенотипа заболевания [4,5,23,129,148,247]. Адекватная фармакотерапия данными препаратами оказывает положительное влияние на заболеваемость, уровень летальности, качество жизни пациентов ХОБЛ. При этом на сегодняшний день нет препарата, который бы способствовал обратному ремоделированию мелких дыхательных путей и предупреждению разрушения альвеолярных перегородок.

Среди списка групп препаратов, имеющих противовоспалительный эффект, основными считаются глюкокортикостероиды. При этом данные об эффективности ингаляционных глюкокортикостероидов (и-ГКС) при ХОБЛ имеют дискуссионный характер. Так, J.B. Soriano и соавт. (2007) провели метаанализ работ, изучающих долгосрочную эффективность и-ГКС при ХОБЛ стабильного течения, и выявили, что при применении и-ГКС уменьшается риск летальности на 25%. Что противоречит данным рандомизированного, слепого исследования

22

TORCH (2004-2007), которые показывают, что применение и-ГКС при ХОБЛ не влияет на общую смертность, а причиной гибели больных чаще всего становится сопутствующая патология. В этой же работе показано, что применение флутиказона пропионата увеличивает риск развития пневмонии и 7 риск летального исхода по сравнению с плацебо 7 на 50% [8]. Некоторые авторы отмечают, что длительное применение и-ГКС достоверно улучшает спирометрические параметры, однако, в дальнейшем, объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1) по сравнению с плацебо снова снижался [131]. Причинами снижения клинической эффективности ГКС при ХОБЛ считается преобладание в воспалительном ответе нейтрофилов и влияние курения на активность гистон деацетилазы-2. Согласно исследованию, снижение активности HDAC (фермента, приводящего к уплотнению хроматина и тормозящего продвижение факторов транскрипции к ДНК) стимулирует продукцию провоспалительных цитокинов и снижение ответа на ГКС [231].

Среди других групп препаратов с противовоспалительным потенциалом следует отметить  $\beta_2$ -агонисты длительного действия. Так, по данным литературы на активность нейтрофилов и проницаемость сосудов влияет салметерол. В комбинации с и-ГКС  $\beta_2$ -агонисты длительного действия при регулярном применении имеют более выраженное, хотя и не долгосрочное противовоспалительное действие [50, 85], между тем данная комбинация увеличивает число возникших пневмоний на фоне терапии ХОБЛ [212]. Установлено, что флутиказон пропионат снижает уровень сывороточного СРБ, за счет подавления синтеза IL-6, который участвует в регуляции продукции печенью острофазовых белков. Однако выявлено, что продукция IL-6 при ХОБЛ может не зависеть от процессов воспаления в легочной ткани или быть малочувствительной к действию и-ГКС [170]. Согласно рекомендациям GOLD (2017) и-ГКС могут быть назначены только в комбинации с длительнодействующими бронходилататорами при наличии эозинофилии крови (более 300 клеток в 1 мкл) или перекрестном синдроме ХОБЛ-астма [185].

Проведено множество исследований, посвященных изучению **15**

23

противовоспалительного эффекта ингибитора провоспалительных цитокинов – фенспирида при ХОБЛ. Известно, что препарат способствует регрессии основных респираторных симптомов, за счет уменьшения числа нейтрофилов в бронхоальвеолярной лаважной жидкости **15** и подавления воспалительного ответа в дыхательных путях [215]. У фенспирида отмечена хорошая переносимость, небольшим количеством побочных эффектов, однако в сравнении с и-ГКС противовоспалительная эффективность оказалась менее выраженная. Большой интерес вызывают работы о противовоспалительных эффектах статинов. Так, встречаются данные о положительном влиянии правастатина на качество жизни больных ХОБЛ, толерантность к нагрузочным пробам и снижению содержания СРБ, IL-6 у 79 % исследуемых больных ХОБЛ [200,250]. Имеются данные **27**, что при регулярном использовании статинов снижается риск обострений и риск смертности от любых причин смертности на 30% [237, 238]. Павленко

В.И., Нарышкина С.В., Колосов В.П. (2012) при изучении влияния розувастатина на системное воспаление у пациентов ХОБЛ, сочетанной с ишемической болезнью сердца выявили снижение уровня СРБ, TNF-α и фибриногена. Прогноз течения ХОБЛ определяет обострение, которое возникает на фоне активного системного воспаления, эти два параметра тесно взаимосвязаны между собой. Очевидно, противовоспалительные препараты активно влияют на профилактику обострений ХОБЛ. Так выявлено, что комбинация и-ГКС и β2-агонистов длительного действия достоверно снижает количество обострений у больных ХОБЛ [212]. В исследовании TORCH частота появления обострений ХОБЛ за предыдущий год при применении сальметерол/флутиказона пропionato было меньше на 24,8 % по сравнению с плацебо [231]. При лечении больных среднетяжелой ХОБЛ с высоким кардиоваскулярным риском комбинацией флутиказона фуората и вилантерола в ходе исследования SUMMIT число умеренных и/или тяжелых обострений было меньше на 29% [170]. Ингибиторы ФДЭ-4 с недавних пор демонстрируют высокие перспективы противовоспалительной терапии ХОБЛ [2, 56, 148]. ФДЭ-4 это фермент, регулирующий обмен циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в клетках и

24

запускающий процесс перехода цАМФ в его неактивную форму - АМФ. Он локализуется в провоспалительных и иммунных клетках, включая Т-лимфоциты, макрофаги, нейтрофилы, хондроциты, эпителиоциты дыхательных путей, эндотелиоциты, чувствительные нервные окончания [176,209,213]. Неселективные ингибиторы ФДЭ, такие как теофиллин, обладают большим количеством лекарственных взаимодействий и небольшим диапазоном терапевтических доз, что приводило к появлению побочных реакций со стороны сердечно-сосудистой и пищеварительной систем. Кроме того, неселективные ингибиторы ФДЭ обладают слабым эффектом и не способны воздействовать на ФДЭ-4 в своих терапевтических концентрациях [12,117].

Действие ингибиторов ФДЭ-4 обусловлено медленным разрушением цАМФ **61**, что сохраняет высокое содержание внутриклеточного цАМФ, это приводит к снижению продукции медиаторов воспаления провоспалительными клетками [216,225,245]. ФДЭ-4- это основной регулирующий фермент метаболизма АМФ в клетках воспаления.

В 2010 году в Европе, а в 2011 году в России зарегистрирован избирательный ингибитор ФДЭ-4-рофлумиласт для лечения больных ХОБЛ с тяжелой и крайне тяжелой формой ХОБЛ.

В литературе встречаются результаты исследований, показывающих, что монотерапия рофлумиластом приводит к редукции воспалительных изменений в мокроте (уменьшение числа нейтрофилов, эозинофилов, лимфоцитов) и уменьшению выброса биологически активных веществ клетками крови

(провоспалительных цитокинов IL-1,6,8, TNF- $\alpha$ , СРБ, ММП-9, нейтрофильной эластазы) [208]. Недавно появились результаты экспериментального исследования, в котором установлено, что рофлумиласт стимулирует высвобождение фактора роста эндотелия сосудов фибробластами легких больных ХОБЛ, который является прямым регулятором ангиогенеза [214].

Клиническая эффективность ингибитора ФДЭ-4 изучалась в крупных рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях (2002-2008) у больных ХОБЛ II-III стадии (Record, Opus, Ratio, HERMES, AURA, EOS, HELIOS)

25

[228,233], которые показали высокую эффективность рофлумиласта на улучшение показателей ВФЛ за счет непрямого бронхолитического действия, опосредованного подавлением процесса воспаления. В метаанализе результатов исследований M2-107, M-112 и OPUS показано, что на фоне применения рофлумиласта отмечается повышение постбронходилатационного ОФВ1 вне зависимости от фенотипа ХОБЛ и применения и-ГКС [227]. Также установлено, что повышение спирометрических показателей наблюдается при лечении рофлумиластом в комбинации с длительнодействующими бронходилататорами у больных ХОБЛ вне зависимости от стажа курения и степени тяжести [153,226]. Р.М. Calverley и др. в своем анализе показали, что в ходе плацебоконтролируемых исследований M-124,125 (2006-2008) у больных ХОБЛ тяжелой стадии при применении рофлумиласта в течение 52 недель ОФВ1 достоверно повысился на 48 мл [227].

В литературе встречаются научные публикации, отражающие влияние

рофлумиласта на клиническое течение тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ. Так, в 2006-2008 гг. в рамках исследования M2-128 установлено **15**, что у больных с продуктивным кашлем применение рофлумиласта приводит к уменьшению одышки, снижению потребности в короткодействующих бронхолитиках и улучшению самочувствия [89,225]. Проведенный К.Ф. Rabe и др. метаанализ исследований M-124 и M-125 (2006-2008) показал, что рофлумиласт достоверно снижал выраженность одышки по шкале TDI независимо от одновременного приема  $\beta$ 2-агонистов длительного действия, но значительно у больных с частыми обострениями ХОБЛ в сравнении с группой плацебо [225]. Рофлумиласт также показал высокий эффект в лечении пациентов с выраженным кашлем и продукцией мокроты [179,220].

Среди основных целей лечения ХОБЛ необходимо выделить терапию обострений [185], поскольку частота и тяжесть эпизодов обострений является важным прогностическим факторов на всех стадиях ХОБЛ. Градация обострений **15** по степени тяжести определяется потребностью в применении  $\beta$ 2-агонистов короткого действия, системных ГКС, и необходимостью в госпитализации

26

[98,203,205]. В многоцентровом исследовании ECLIPSE (2011) длительностью 3 года, было наглядно показано, что чем больше прогрессирует ХОБЛ, тем больше частота и тяжесть обострений заболевания [169]. Имеются данные, что рофлумиласт достоверно снижает частоту среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ на 14,3%, при этом более эффективно у пациентов с бронхитическим фенотипом заболевания [173,219]. По результатам исследования RECORD (2005) установлено, что высокие дозы препарата эффективнее снижают количество обострений ХОБЛ, чем низкие. Комбинация рофлумиласта и и-ГКС приводит к уменьшению частоты обострений на 18,8% [222]. S.I. Rennard и соавт. провели сравнительный анализ частоты тяжелых и среднетяжелых обострений ХОБЛ и временной промежуток между обострениями при применении рофлумиласта в зависимости от приема  $\beta$ 2-агонистов длительного действия и отметили, что добавление второго на снижение числа обострений не влияет [222].



Имеются данные о том, что **64** снижение частоты обострений у пациентов ХОБЛ связано с влиянием рофлумиласта на респираторно-синцитиальный вирус и, вызванные им цитопатологические изменения, в клетках бронхиального эпителия [229].

Установлено, что рофлумиласт хорошо сочетается с другими известными медикаментами, используемыми для ежедневного лечения ХОБЛ [7,10].

Применение ингибитора ФДЭ-4 приводит к снижению количества госпитализаций, что существенно влияет на затраты, необходимые для лечения данной категории больных [58,162,163,240].

Интересно подчеркнуть, что курение не оказывает влияния на фармакокинетику рофлумиласта [12].

По некоторым данным отмечено, что при применении рофлумиласта продолжительностью 12 и 52 недели частота нежелательных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы была ниже, чем в группе плацебо, что возможно объясняется подавлением сосудистого воспаления. Кроме этого, учитывая участие ФДЭ в контроле силы сокращения сердца, предполагается возможность положительного инотропного действия препарата, однако существует риск

27

развития аритмий и быстрого расхода энергии кардиомиоцитов [190].

При проведении клинических испытаний рофлумиласта обнаружено его

положительное воздействие на уровень глюкозы натощак и концентрацию гликолизированного гемоглобина у больных ХОБЛ с сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа **15** [87,172]. Этот эффект подает надежду больным ХОБЛ на использование рофлумиласта при сопутствующем метаболическом синдроме (в 21-35 % случаев) и сахарном диабете 2-го типа (в 2%- 37%).

В соответствии с международными рекомендациями (GOLD, 2017)

рофлумиласт необходимо применять в качестве фенотип-специфической терапии пациентам категории D при неэффективности исходной предпочтительной терапии (частых повторных обострениях).

Учитывая тот факт, что в клинической практике чаще встречаются пациенты ХОБЛ отягощенные кардиоваскулярной патологией, ведутся исследования, изучающие патогенетическую основу ее развития, однако нет данных о возможностях коррекции ЭД, AP за счет применения рофлумиласта, а также не сформулированы критерии назначения противовоспалительной терапии для пациентов с признаками ЭД.

Таким образом, первый зарегистрированный в России селективный ингибитор ФДЭ-4 - рофлумиласт обладает доказанной клинической эффективностью, хорошей переносимостью и небольшим списком нежелательных эффектов. Однако на сегодняшний день, в доступных литературных источниках нам не встретились научные публикации, посвященных влиянию препарата на активность системного воспаления и его внелегочные проявления у больных ХОБЛ в зависимости от категории риска. Кроме этого, требуют уточнения рекомендации о длительности применения рофлумиласта при разных фенотипах ХОБЛ и критерии для персонализированного назначения противовоспалительной терапии. В литературе имеются скудные данные о влиянии ингибитора ФДЭ-4 на долгосрочный прогноз у больных ХОБЛ с низким и высоким риском.

С учетом актуальности разработки пациент-ориентированных схем лечения ХОБЛ, прогнозирования эффективности противовоспалительной терапии

28

рофлумиластом нами была выбрана данная тема для исследования.

## ГЛАВА 2

### ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ ГРУПП

#### И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

##### 2.1. Клиническая характеристика обследуемых лиц

пульмонологического отделения ГАУЗ АО «Благовещенская ГКБ» проведено обследование 134 человек, среди которых 114 пациентов с ХОБЛ и 20 здоровых добровольцев. Каждым участником было дано добровольное информированное согласие на проведение обследования.

Для выполнения цели исследования были отобраны пациенты, страдающие ХОБЛ из массива больных, поступивших для стационарного лечения. Диагноз ХОБЛ выставлялся с учетом интегральной оценки заболевания согласно рекомендациям современных документов: Международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10); Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (пересмотр 2013, 2017 гг.); Федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению ХОБЛ Российского респираторного общества (2014, 2018), Национального руководства по пульмонологии под редакцией Чучалина А.Г. (2009).

Для выполнения поставленной цели и задач исследования больные ХОБЛ были распределены на две группы (рис.1): в 1-ю (n=45) включены пациенты категории А, В, во 2-ю (n=69) - пациенты категории С, D. В зависимости от объема проводимой терапии были выделены следующие подгруппы: подгруппа А - больные 1-й и 2-й групп, которым к бронхолитической терапии дополнительно назначен рофлумиласт перорально по 500 мкг ежедневно (подгруппы 1А и 2А). подгруппа Б - пациенты 1-й и 2-й групп, получающие бронхолитические препараты согласно предпочтительной схемы лечения GOLD, 2013, 2017 гг. (подгруппы 1Б и 2 Б).

Подгруппа 1Б

(n=23)

Подгруппа

2А (n=38)

Подгруппа

1А (n=22)

1-я группа

(n=45)

Больные

ХОБЛ

(n=114)

Участники

исследования

(n=134)

Рисунок 1. Дизайн исследования.

В группу контроля включены добровольцы (n=20), у которых отсутствовали признаки хронических заболеваний дыхательной и сердечно-сосудистой систем и не было найдено отклонений от нормы по данным крупнокадровой флюорографии органов грудной клетки и спирометрии. Среди них преобладали лица мужского пола (n=14), в группу вошли пациенты от 40 до 63 лет. На момент обследования 6 человек эпизодически курили табак менее 5 лет (ИК=2,5 пачка/лет).

Характер исследования был проспективным: больные обследовались в период обострения на стационарном этапе и в период ремиссии в амбулаторных условиях. В исследовании было три контрольных точки наблюдения: через 1, 6, 12 месяцев лечения.

Критериями не включения в группы исследования являлись:

пневмония, обострения хронических заболеваний верхних дыхательных

путей, острые инфекционные заболевания;

исходное наличие ишемической болезни сердца, хронической сердечной

недостаточности гипертонической болезни 15 с артериальной гипертензией 2-3

степени;

патология почек;

анемия;

новообразования;

сахарный диабет;

тяжелая депрессия, дефицит массы тела;

Подгруппа 2Б

(n=31)

2-я группа

(n=69)

Практически

здоровые

лица (n=20)

31

хронические гепатиты, цирроз печени, печеночная недостаточность;

длительный прием системных глюкокортикостероидов, антикоагулянтов;

отказ от участия

индивидуальная непереносимость препаратов.

При изучении возрастных особенностей пациентов нами использовалась

классификация возрастных периодов человека, принятая на Международном

симпозиуме в Москве в 1965г., которая имеет возрастные особенности по

половому признаку. В 1-й группе средний возраст составил  $57,12 \pm 1,1$  лет 14, во 2-й

группе -  $61,4 \pm 1,6$  год ( $p < 0,05$ ). Лица моложе 35 лет в исследовании не участвовали

(табл. 1).

Изучая социальный статус больных, обнаружено, что как в 1-й, так и во 2-й

группах среди трудоспособных лиц преобладали рабочие (соответственно: 62,2%

и 66,7%).

У 36,8% наблюдаемых больных ХОБЛ выявлена сопутствующая патология в

стадии ремиссии: со стороны желудочно-кишечного тракта (язвенная болезнь

желудка и двенадцатиперстной кишки 64, хронический холецистит, хронический

панкреатит), заболевания верхних дыхательных путей (хронический синусит,

хронический гайморит, хронический тонзиллит). Сочетание ХОБЛ и

гипертонической болезни выявлено у 24% респондентов.

Таблица 1

Распределение больных в обследованных группах по полу и возрасту

Примечание: n- абсолютное число; %- процентное отношение к общему числу больных в

32

группе.

На момент обследования курили 106 пациентов (92,9%) из них 98 мужчин

(92,5%) и 8 женщин 64 (7,5%). У 13,6% курение сочеталось с профессиональными и

бытовыми вредностями (пыль, газы, печное отопление и др.). Как видно из

таблицы 2 1-я и 2-я группы по анамнезу курения были сопоставимыми ( $p > 0,05$ ).

Таблица 2

Результаты сравнительного анализа анамнеза курения

в зависимости от пола ( $M \pm m$ )

Анамнез курения 1-я группа (n=45) 2-я группа (n=69) p

длительность курения (годы)  $28,62 \pm 2,14$   $31,06 \pm 2,3$   $> 0,05$

начальный возраст курения  $23,46 \pm 1,4$   $24,1 \pm 1,8$   $> 0,05$

количество ежедневно выкуренных

сигарет

23,1±1,3 23,6±1,5 >0,05

индекс курьльщика 33,7±2,40 36,6±3,56 >0,05

Примечание: p- статистическая достоверность между группами.

В изучаемой популяции отмечено повышение индекса массы тела (ИМТ) в обеих группах, который составил: в 1-й - 26,4±0,8 кг/м<sup>2</sup>, во 2-й - 27,1±0,7 кг/м<sup>2</sup>.

Длительность ХОБЛ колебалась от 2 до 28 лет (в 1-й группе- 10,81±0,75 лет, во 2-й группе -14,6±2,5 лет).

Этап первичного комплексного обследования проводился во время нахождения больных на стационарном этапе в связи с обострением заболевания. Под обострением понималось острое ухудшение состояния больного с усилением клинической симптоматики, выходящее за пределы естественного течения заболевания и требующее эскалации объема назначенного лечения [184]. В 1-й и 2-й группах эпизоды обострений часто были спровоцированы переохлаждением (26,7% и 21,7%, соответственно;  $\chi^2=0,14$ ,  $p>0,05$ ), острой респираторной вирусной инфекцией (48,9% и 47,8%, соответственно;  $\chi^2=1,21$ ,  $p>0,05$ ) и их сочетанием (24,4% и 30,5%, соответственно;  $\chi^2=0,23$ ,  $p>0,05$ ). При этом отмечено, что осенне-весенняя сезонность обострений прослеживалась в 52,3%.

Бактериальная природа обострений ХОБЛ выявлена в 85,4%, что служило показанием для назначения антибактериальной терапии проводимой с первого дня пребывания пациента в стационаре (в среднем 8,9±1,6 дней). При

33

бактериологическом посеве мокроты выявлены: *Streptococcus pneumoniae* (34,2%), *Haemophilus influenzae* (21,1%), *Enterobacteriaceae* (12,1%), *Moraxella catarrhalis* (14,0%), *Pseudomonas aeruginosa* (7,9%), *Staphylococcus aureus* (6,1%) и другие микроорганизмы (4,65%) в количестве более 10<sup>5</sup> КОЕ в 1 мл.

К фенотипу «с редкими обострениями» (0-1 раз за предыдущий год) отнесено 45 человек (39,5%), которые составили 1-ю группу. В подгруппах 1А и 1Б число больных, у которых отсутствовали обострения в предыдущем году, было практически одинаковым (точный критерий Фишера=0,23,  $p>0,05$ ). Фенотип «с частыми обострениями» (количество обострений 3-2 эпизодов в год, разделенные временным периодом 3-4 недель) составили 69 пациентов (60,5%), которые вошли во 2-ю группу.

В подгруппах 1А и 1Б частота госпитализаций по поводу обострений была равноценной и составила 1,02±0,07 и 1,13±0,09 раз/год,  $p>0,05$ . В подгруппах 2-й группы также не было различий по количеству госпитализированных пациентов за предыдущий год (2А подгруппа-2,18±0,09 раз/год, 2Б подгруппа-2,16±0,16 раз/год).

Клиническая симптоматика проявлялась такими симптомами, как кашель с трудноотделяемой мокротой слизистого или слизисто-гнойного характера (86,4%) и одышкой, возникающей при физической нагрузке разной интенсивности (91,2%).

При перкуссии коробочный звук выслушивался в 1-й группе в 37,8%, во 2-й группе - в 62,3% больных. Аускультативно в легких у большинства больных 1-й группы выслушивалось везикулярное дыхание с удлиненным выдохом (64,4%), 2-й группы - ослабленное везикулярное дыхание в нижних отделах легких (60,9%). Средняя частота дыхания в 1-й группе была 22±6,1 в минуту, во 2-й группе 24±5,8 в минуту; средняя сатурация кислородом крови (SpO<sub>2</sub>) в 1-й группе- 96,7±1,36%, во 2-й-94,8±1,44%; частота сердечных сокращений (ЧСС)- в 1-й группе- 76,3±2,76 в минуту, во 2-й- 80,8±1,44 в минуту. У 6 (5,26%) обследуемых больных ХОБЛ при поступлении в стационар было выявлено снижение SpO<sub>2</sub> менее 88%.

С помощью модифицированной количественной шкалы одышки MRC

34

(Medical Research Council Dyspnea Scale) проведена оценка степени тяжести одышки (табл.3, рис.2).

Таблица 3

Выраженность одышки у больных ХОБЛ согласно шкале mMRC

Группы Шкала одышки mMRC с2, р

0-1 баллов, n (%) 32 баллов, n (%)

1А подгруппа (n=22) 7(31,8) 15(68,2) с21=0,04, р1>0,05

1Б подгруппа (n=23) 9(39,1) 14(60,9) с22=2,48, р2>0,05

2А подгруппа (n=38) 6(15,8) 32(84,2)

2Б подгруппа (n=31) 4(12,9) 27(87,1)

Примечание: n (%) - абсолютное число (доля в подгруппе в %); с2, р - критерий альтернативного распределения показателя и уровень статистической достоверности (с21, р1 - между 1А и 1Б подгруппами, с22, р2 - между 2А и 2Б подгруппами);

Из таблицы 3 видно, что в 1А и 1Б подгруппах преобладали пациенты с выраженностью одышки 32 баллов (68,2% и 60,9%, соответственно), при этом их количество было равноценным (р>0,05). Во 2А, 2Б подгруппах также не различалось число больных с выраженной одышкой (соответственно: 84,2% и 87,1%). Между тем, в 1-й группе количество лиц с одышкой по шкале mMRC>2 баллов было достоверно меньше, чем во 2-й группе (с2=5,72, р<0,05).

Рисунок 2. Распределение больных ХОБЛ по шкале одышки mMRC.

Анализ качества жизни, используя вопросник CAT, в 1-й группе показал умеренное влияние ХОБЛ на повседневную активность пациента, что составило в среднем 10,32±0,05 баллов, при этом пациенты, у которых сумма баллов по тесту была >20 баллов не выявлены в обеих подгруппах. Во 2-й группе средний

35

показатель теста CAT был равен 22,71±1,01 баллов, что свидетельствует, как известно, о выраженном влиянии ХОБЛ на качество жизни больных [236].

Согласно современной классификации ХОБЛ по степени ограничения воздушного потока распределение обследуемых больных в группах было следующим: в 1А и 1Б подгруппах преобладали пациенты со среднетяжелой степенью бронхиальной обструкции, во 2А и 2Б подгруппах большая часть больных имели тяжелую степень обструктивных нарушений (табл. 4, рис.3).

Таблица 4

Распределение больных ХОБЛ 1-й и 2-й групп по степени бронхиальной обструкции

Примечание: n-количество больных в группе, %- доля по отношению к общему числу пациентов в подгруппе.

Примечание: данные представлены в процентном отношении к общему числу в подгруппе.

Рисунок 3. Спирометрическая градация обследуемых больных ХОБЛ.

По данным спирометрии (табл.5) среднее постбронходилатационное значение

36

ОФВ1 в 1А подгруппе было равным 60,84[58,28-63,39]% от должного, в 1Б подгруппе- 60,06[56,55-63,51]% от должного; во 2А и 2Б подгруппах показатель составил 42,63[41,29-45,30] и 43,12[41,39-44,84]% от должного, соответственно.

Соотношение ОФВ1/форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) во всех подгруппах составило <70% от должного.

Таблица 5

Исходные значения некоторых показателей ФВД (М±95%ДИ)

Группа ОФВ1\* ОФВ1/ФЖЕЛ\*

здоровые лица (n=20) 93,7[91,35-96,05] 96,1[93,06-99,14]

1А подгруппа (n=22) 60,84[58,28-63,39] ▲ 69,27[65,68-72,87] ▲

1Б подгруппа (n=23) 60,06[56,55-63,51] ▲ 67,89[64,82-71,96] ▲

2А подгруппа (n=38) 42,63[41,29-45,30] ▲ 58,57[56,65-60,48] ▲

2Б подгруппа (n=31) 43,12[41,39-44,84] ▲ 58,98[56,11-61,85] ▲

Примечание: \* - постбронходилатационные значения даны в % от должного;

▲ - статистическая достоверность между подгруппой больных и здоровыми лицами (р<0,05).

Согласно интегральной оценке ХОБЛ (GOLD) среди общего числа больных ХОБЛ к категории А относилось 16 больных (14,0%), к категории В-30 (26,3%), к категории С-20(17,5%), к категории D-48 больных (42,2%).

В среднем на 3-4 день пребывания в пульмонологическом отделении для исследования толерантности к выполняемой физической нагрузке нами проведена пробы с 6-минутной ходьбой (табл.6).

Таблица 6

Оценка пробы с 6-минутной ходьбой у больных ХОБЛ (М±m)

Параметры ХОБЛ с низким риском (n=45) ХОБЛ с высоким риском (n=69)

должное

(исходное)

после пробы

должное

(исходное)

после пробы

пройденное расстояние, м 442,3±24,3 516,5±31,6 ■ 382,1±18,3 509,8±34,8 ■■

ЧСС, в 1 мин 76,3±2,76 79,4±3,01 81,9±3,40 86,4±3,75

SpO2 (%) 96,7±1,36 94,8±1,44 92,9±1,24 89,4±1,28

одышка (баллы) 2,34±0,17 3,16±0,17 ■ 3,21±0,29 4,13±0,36 ■

Примечание: ■-<0,05, ■■-<0,01- статистические различия по отношению к исходным или

должным показателям теста.

Полученные результаты показали, что у пациентов 1-й группы пройденная

дистанция была меньше, чем должное расстояние на 14,4% (442,3±24,3, p<0,05).

При этом ЧСС и SpO2 к завершению нагрузочного теста достоверно не изменились

37

и составили 79,4±3,01 в 1 мин. и 94,8±1,44%, а одышка по шкале Борга усилилась

на 22,3% (p<0,05).

Во 2-й группе динамика показателей при физической нагрузке носила

однаправленный характер. Так, пройденное расстояние составило 74,9% от

должных значений (p<0,01), SpO2 и ЧСС не имели существенных изменений,

одышка стала более выраженной на 25,2%, чем до проведения нагрузочного теста

(p<0,05).

В таблице 7 представлены результаты лечебно-диагностической

бронхоскопии проведенной у 6 пациентов ХОБЛ 1-й группы (13,3%) и у 28 2-й

группы (40,6%).

Выявлено, что у большинства имелись воспалительные изменения слизистой

оболочки бронхов с разной степенью интенсивности. При этом как при ХОБЛ

низкого риска, так и высокого риска чаще встречался диффузный эндобронхит,

однако пациенты, имеющие I-II степень активности воспаления, преобладали в

1-й группе, II-III степень - чаще обнаружена у больных 2-й группы.

Таблица 7

Оценка результатов лечебно-диагностической бронхоскопии у пациентов с

ХОБЛ разного риска

Интенсивность

воспаления в бронхах

1-я группа (n=6) 2-я группа 14 (n=28) с2 p

I 4(66,7%) - 15,23 <0,001

II 2(33,3%) 12(42,9%) 0,001 >0 14 ,05

III - 16(57,1%) 4,39 < 0,05

Примечание: данные представлены в виде абсолютного числа больных в группе (доля в

группе в %); с2, p - критерий статических различий между фактической частотой признака в1-й

и 2-й группах. 14

Анализ результатов рентгенологических исследований органов грудной

клетки показал, что большинство больных ХОБЛ имели различные симптомы

поражения дыхательной системы. В 1-й группе у 13 человек (28,9%) имелись

признаки пневмосклероза, у 7 больных (15,6%) - признаки локальной или

диффузной эмфиземы, симптомы поражения бронхов имели 23 человека (51,1%), признаки усиления легочного рисунка и увеличения правого желудочка

38

обнаружены у 2 (4,4%); во 2-й группе - признаки пневмосклероза имели 38 больных (55,1%), эмфиземы-33 человека (47,8%), симптомы поражения бронхов 9 (13,0%), признаки легочной гипертензии и увеличения правого желудочка были у 18 человек (27,7%).

В ходе обследования выявлено, что среди пациентов 1-й группы выделено 29 больных с бронхитическим типом ХОБЛ (64,4%) и 16 человек с эмфизематозным типом (35,6%). Во 2-й группе в 60,9% преобладали пациенты с эмфизематозным типом (n=42), 39,1% больных имели бронхитический тип (n=27).

Всем пациентам ХОБЛ проведена ЭКГ по стандартной методике в 12 отведениях, по результатам которой встречались следующие изменения: синусовая тахикардия (21,05%), желудочковая экстрасистолия (13,2%), неполная блокада правой ножки пучка Гиса (15,8%), отклонение электрической оси вправо и влево. Частота регистрируемых изменений была сопоставима в изучаемых группах. R-pulmonale зарегистрирован у 14,0% больных ХОБЛ. При первичном обследовании признаки ишемии миокарда в обеих группах не зарегистрированы.

При изучении результатов клинического и биохимического анализов крови выявлено, что как в 1-й, так и во 2-й группах при обострении ХОБЛ не всегда имеются патологические изменения показателей (табл.8)

Таблица 8

Частота встречаемости отклонений в клиническом и биохимическом анализах крови у больных ХОБЛ

Примечание: полученные результаты представлены в виде абсолютного числа, в скобках дана % доля больных в группе;  $\chi^2$ , p - критерий статистических различий между фактической частотой признака в 1-й и 2-й группах.

При этом обнаружено, что у больных ХОБЛ 2-й группы чаще встречается

39

ускорение СОЭ ( $\chi^2=8,65, p<0,01$ ), повышение СРБ ( $\chi^2=8,53, p<0,01$ ) и фибриногенемия ( $\chi^2=7,60, p<0,01$ ), чем у пациентов 1-й группы.

Полученные данные свидетельствует, что клиничко-функциональное течение ХОБЛ ассоциируется с частотой обострений и становится очевидным, что подходы к лечению больных должны быть персонализированными.

## 2.2. Методы исследования

Программа обследования была составлена с учетом требований Хельсинской декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (с изменениями, 2013) и одобрена экспертами Этического комитета ФГБОУ ВО «Амурской ГМА» России, протокол No10 от 17 апреля 2013г.

Изучение клинических особенностей течения ХОБЛ осуществлялось по специально разработанной программе с заполнением индивидуальной регистрационной карты больного.

На амбулаторном этапе наблюдение пациентов проводилось в 3-х контрольных точках: через 1, 6, 12 месяцев от начала лечения. В динамике проводился следующий объем обследования: опрос и осмотр пациента, заполнение анкет тестов CAT, mMRC, забор венозной крови для проведения лабораторной диагностики (СРБ, фибриноген, цитокиновый профиль, маркеры ЭД), пульсоксиметрия, ЭКГ в 12 стандартных отведениях, по показаниям суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру и велоэргометрия по стандартной методике, спирометрия с бронходилатационным тестом, измерение AP.

Степень тяжести одышки выставлялась согласно шкале mMRC; выраженность кашля оценивалась с помощью 4-балльной шкалы (кашель отсутствует-0, редкий-1, умеренный-2, выраженный-3); выраженность мокроты посредством следующей балльной градации: мокрота отсутствует-0, скудная

непостоянная-1, скудная постоянная-2, умеренная (менее 50 мл)-3, выраженная (более 50 мл)-4.

Для оценки параметров качества жизни использовали современный, легкий в

40

интерпретации тест CAT (COPD Assessment Test), который помогает оценить влияние ХОБЛ на самочувствие и повседневную жизнь больного. Тест состоит из 8 вопросов, на которые пациент должен ответить от 0 до 5 баллов. Если суммарный балл равен 0-10 баллов - ХОБЛ оказывает незначительное воздействие на жизнь, если 11-20- умеренное воздействие заболевания, от 21 до 30 - сильное воздействие, от 31 до 40- чрезмерно выраженное воздействие ХОБЛ на жизнь больного.

Разделение больных на эмфизематозный и бронхитический фенотипы заболевания проводилось на основании полученных данных о наличии эмфизематозных участков по результатам следующих проведенных исследований:

рентгенография органов грудной клетки в 2-х проекциях и компьютерная томографии («Денсиграф-2», Россия) с измерением плотности легочной ткани (Pulmo CT, Siemens®). При регистрации одного и более деструктивных участков легочной ткани диагностировался эмфизематозный фенотип ХОБЛ.

Клинический анализ крови проводился натощак в утреннее время с определением эритроцитов и гемоглобина, тромбоцитов, лейкоцитов с лейкоцитарной формулой, скорости оседания эритроцитов.

Для анализа клеточного состава забор индуцированной мокроты производили после проведения ингаляции с 3% раствором NaCl через ультразвуковой небулайзер с дальнейшим изготовлением мазка и окрашиванием по Романовскому, который исследовался на микроскопе «Micros MC-10» (Австрия).

Бактериологический посев и определение чувствительности к антибиотикам проводился по стандартной методике.

Для оценки выраженности системных воспалительных реакций в каждой контрольной точке исследования методом твердофазного ИФА в условиях иммунологической лаборатории в сыворотке крови определялась концентрация биомаркеров воспаления. Методом прямой постановки серологических реакций («сэндвич-тип») определено содержание IL-6, IL-8 («Вектор-Бэст, Россия), СРБ, TNF- $\alpha$  («Biochemmack», Austria), ЭТ-1 («Biomedica Gruppe», Austria), ФВ (реактивы TECHNOZYM vWF Ag ELISA производства компании «Technoclone»,

41

Austria). Минимально достоверно концентрация определяемая наборами составляла: ФВ-0,5Ед/мл, IL-8- 2пг/мл, IL-6- 0,5 пг/мл, ЭТ-1- 0,02 фмоль/мл, TNF- $\alpha$ - 2,3 пг/мл, СРБ- 0,1 мг/л.

Непрямым методом твердофазного ИФА определялся уровень сывороточного Гц (тест-системы«Axis-Shield», Норвегия). Интервал значений исследуемых образцов находился в пределах от 2 до 64 50 мкмоль/л.

Вентиляционная функция легких (ВФЛ) исследовалась методом спирометрии с помощью прибора «Erich JAEGER GmbH» (Германия). Данный прибор позволяет определить воздушные потоки и легочные объемы при спокойном и форсированном дыхании, с автоматической регистрацией кривой зависимости «поток-объем». У больных учитывались следующие показатели: ФЖЕЛ, жизненная емкость легких (ЖЕЛ), ОФВ1, соотношение ОФВ1/ФЖЕЛ (% от должного). С помощью пикфлоуметров «Пульмотест» (Россия) и «MicroPeak» (Германия) регистрировалась суточная пиковая скорость выдоха (ПСВ) утром и вечером. Обратимость бронхиальной обструкции изучалась путем проведения бронходилатационного теста с применением  $\beta$ 2-агониста короткого действия. Перед диагностической пробой больному отменялись все бронхолитические препараты за 4-6 часов до исследования. Повторное исследование проводили через 15 минут после вдыхания 400 мкг сальбутамола. При приросте коэффициента бронходилатации (ДФВ1) на 12% и более тест считался



положительным, при приросте менее 12% - отрицательным, что свидетельствовало о необратимом характере обструкции. При постановке диагноза ХОБЛ считали характерным соотношение ОФВ1/ФЖЕЛ < 70% после применения бронходилататора [9,126,184].

На основании федеральных клинических рекомендаций (2014) при наличии показаний проводилась диагностическая фибробронхоскопия с помощью прибора фирмы «Olympus», Япония. Результаты интерпретировались с помощью классификации I.M. Lemoine (1971), уточненную Г.И. Лукомским и М.Г. Орловым (1973).

При первичном обследовании пациентов и в контрольных точках

42

регистрировалось ЭКГ в 12 стандартных отведениях с помощью электрокардиографа «Fucuda - FCP -4101» (Япония). Признаками ишемии миокарда считались: изменение зубца Т (инверсия, уширение и увеличение амплитуды). Учитывая, что зубец Т не всегда свидетельствует о ишемическом генезе изменений в миокарде [76], с диагностической целью была проведена проба с физической нагрузкой - велоэргометрия на тренажере фирмы «Schiller» (страна-производитель - Швейцария). В пользу ишемических изменений миокарда свидетельствовало смещение сегмента ST на 1 мм и более, продолжительностью более 0,08с после комплекса QRS. Показанием для прекращения пробы являлось появление признаков ишемии миокарда на ЭКГ, либо достижение ЧСС субмаксимальной для возраста пациента. За три часа до проведения пробы больному не рекомендовалось принимать пищу, пить кофе, исключить физические нагрузки, при себе иметь перечень принимаемых лекарственных препаратов.

С использованием прибора «Кардиотехника-4000» проводилось суточное мониторирование ЭКГ. Признаками эпизода ишемии считали: горизонтальную или косонисходящую элевацию или депрессию сегмента ST на 1 мм и более в течение 1 минуты и более. Пациентами велись дневники самоконтроля.

Для определения степени толерантности к физической нагрузке больными выполнялась проба с 6-минутной ходьбой согласно рекомендациям ACSM (2006). Перед началом пробы пациентам разъяснено, что скорость ходьбы должна быть максимальной для того, чтобы за 6 минут было пройдено наибольшее расстояние. При усилении одышки больным разрешалось остановиться или замедлиться, при этом таймер не выключался. Во время проведения нагрузочной пробы всем пациентам оценивали степень одышки по шкале Г.Борга от 0 до 10 баллов. До и после исследования регистрировали степень насыщения кислородом (SpO<sub>2</sub>), ЧСС и артериальное давление. Пройденное расстояние (в метрах) за 6 минут сравнивали с должным значением, которое рассчитывалось с помощью формулы Alameri H. Et al. (2009) с учетом роста и возраста:  $(2,81 * P) + 0,79 * B - 28,5$ , где P - рост в сантиметрах, B - возраст в годах.

43

Методом пальцевой пульсооксиметрии измеряли уровень SpO<sub>2</sub> (пульсоксиметр фирмы «Nonin Medical», США).

Выраженность ЭД сосудов у пациентов ХОБЛ оценивали методом измерения AP с помощью сфигмографа и сфигмоманометра «VaSera VS-1000» («Fukuda Denshi», Япония) в основном режиме [95]. Аппарат автоматически осуществляет измерение всех видов артериального давления, пульсовые волны путем регистрации плетизмограмм на конечностях, ЭКГ в I стандартном отведении, фонокардиограммы, пульса. Встроенный термопринтер позволял распечатать результаты исследований в детализированном формате.

Для регистрации СРПВ нами был выбран плече-лодыжечный способ. СРПВ определяется автоматически путем расчета соотношения длины сосуда ко времени распространения пульсовой волны. Данный параметр прямо

пропорционально отражает жесткость артериальной стенки, чем выше СРПВ, тем выше жесткость.

Длина сосудов рассчитывается по специальной формуле в зависимости от роста пациента, что не требует дополнительных измерений сантиметровой лентой.

Индекс CAVI, который не зависит от артериального давления, и в настоящее время считается «золотым» стандартом определения AP, отражающим истинную жесткость стенки артерии. Расчет показателя основан на автоматическом вычислении параметра жесткости по специальной формуле (B) прибором, с учетом пульсового давления, радиуса сосуда и его изменения во время систолы и модуля сосудистой эластичности.

Сосудистый индекс регистрировался в двух точках: между II межреберьем слева и правой лодыжкой (R-CAVI) и между II межреберьем слева и левой лодыжкой (L-CAVI).

Индекс AI- параметр, который вычисляется по формуле и отражает отношение величины давления на пике систолической ударной волны в аорте к величине давления на пике отраженной волны, регистрируемой на общей каротидной артерии (C-AI) и плечах (AI справа и слева). Индекс AI отражает

44

раннее повреждение сосудов, что сопровождается повышением сопротивления в сосудах.

Учитывая динамические свойства измеряемых показателей при воздействии внешних факторов, был стандартизирован подход к обследованию пациента. Перед началом исследования в течение 10 мин предусматривался отдых в комфортных условиях при оптимальном температурном режиме, пациенты обследовались лежа, при этом рекомендовалось не разговаривать, не спать; исключить физическую нагрузку, не принимать пищу за 3 часа до обследования, не пить кофе; при себе иметь перечень принимаемых медикаментов. Учитывая, что параметры AP имеют циркадные ритмы у больных ХОБЛ [52], исследование всем больным проводилось в утреннее время

### 2.3. Методы медикаментозной терапии

При поступлении в стационар всем пациентам, согласно федеральным клиническим рекомендациям (2013), на время обострения дополнительно к длительнодействующим бронхолитикам назначена быстродействующая бронходилатация с помощью ингаляционного комбинированного препарата - аэрозоль для ингаляций дозированный «Беродуал Н» по 2 дозе (1 ингаляционная доза содержит 21 мкг ипратропия бромид моногидрат и 50 мкг фенотерола гидробромид), «Boehringer Ingelheim Pharma» (Германия). При наличии показаний [185] во 2-й группе назначались системные ГКС (пероральный преднизолон 30-40 мг в сутки) курсом 5-7 дней. При наличии 2-х критериев N.R. Anthonisen (усиление одышки, увеличение продукции мокроты и степени ее гнойности) проводилась антибиотикотерапия (с учетом чувствительности бактерий) [136]. В зависимости от результатов общего анализа мокроты и чувствительности к антибиотикам; индивидуальной непереносимости пациентами и наличии факторов риска неблагоприятного прогноза применялись следующие препараты:

45

моксифлоксацин 400мг в сутки, амоксициллин/клавуланат 625 мг. 2 раза в день, или цефиксим 200 мг. 2 раза в день 5 дней. При поступлении в стационар пациента с показателем SpO<sub>2</sub> менее 88% назначалась кислородотерапия со скоростью 1-2 л/мин. через маску Вентури, которая прекращалась при достижении уровня 88-92%.

Ретроспективно был проведен анализ получаемой терапии до поступления в стационар и выявлено, что в 88,9% случаев для облегчения респираторных симптомов пациенты используют короткодействующие препараты (агонисты β<sub>2</sub>-рецепторов и М-холинолитики), длительнодействующие бронходилататоры

применялись в 11,1% случаев, что в целом совпадает с литературными данными (С.И. Овчаренко, 2016). Кроме этого, отмечено одновременное применение 6 и более препаратов у 32,3% больных, что диктовало поиск более рациональных индивидуальных схем лечения, с включением адекватной противовоспалительной терапии.

При нахождении в стационаре после дообследования всем пациентам, в зависимости от категории риска, в соответствии с рекомендациями GOLD (2013) в качестве ежедневной регулярной терапии назначены следующие препараты: М-холинолитик длительного действия - тиотропия бромид 18 мкг 1 раз в сутки (26,5%),  $\beta_2$ -агонист длительного действия (формотерол 4,5-12 мкг) 1 раз в сутки (34,6%) или комбинация препаратов (38,9%). Пациентам 1А и 2А подгрупп дополнительно был назначен рофлумиласт («Даксас», Nocomed GmbH, Германия) по 500 мкг ежедневно внутрь утром, не разжевывая и запивая водой, вне зависимости от приема пищи в течение 12 месяцев.

Критериями исключения препарата из схемы терапии были индивидуальная непереносимость и появление побочных эффектов: желудочно-кишечная диспепсия у 9 человек (7,9%), головная боль у 4 (3,5%), депрессия у 2 (1,8%).

Длительность приема препарата была от 1 месяца до 12 месяцев.

За время исследования вышло 8 человек по следующим причинам:

непереносимость лекарственных препаратов, неявка на контрольное

исследование. В 1-й контрольной точке обследовано 114 больных, во 2-й 2

46

контрольной точке- 2 111 человек, в 3-й контрольной точке- 106 больных ХОБЛ (из

них пациентов ХОБЛ категории низкого риска- 42, ХОБЛ категории высокого

риска-64 человека).

#### 2.4. Статистический анализ 20 данных

Статистическая обработка результатов полученных в ходе исследования осуществлялась с помощью программного пакета компании Statistica 10,0. методами вариационных рядов.

Описательная статистика количественных признаков в наблюдаемых группах описана с помощью средней арифметической (M) и 95% доверительного интервала или стандартной ошибки среднего (m) в зависимости от используемого метода статистического анализа. Оценка соответствия признака закону нормального распределения проводилась с помощью построения гистограммы и критерия Колмогорова-Смирнова. При соответствии признака закону нормальности сравнение двух выборок проводилось с использованием параметрических методов: t-критерий Стьюдента для зависимых и независимых переменных, корреляция Пирсона. При ненормальном распределении признака для сравнения применялись методы непараметрической статистики или непараметрических методов (критерий Вилкоксона, критерий Манна-Уитни, 16

метод ранговой корреляции Спирмена). 16 Значимость статистических взаимосвязей

определена с помощью критических коэффициентов корреляции. Достоверным уровнем значимости (p) считали  $\leq 0,05$ . Сравнение качественных признаков проводилось методом  $\chi^2$  с поправкой Йетса, при сравнении частоты изучаемого явления в малых выборках использовался точный критерий Фишера.

Выявление предикторов благоприятного течения ХОБЛ осуществлялось методом логистической регрессии с определением степени диагностической специфичности и чувствительности для каждого критерия.

Эффективность назначаемого лечения оценивалась методом пошагового дискриминантного анализа с выведением дискриминантного уравнения.

47

Риск неблагоприятного исхода рассчитывался с помощью построения четырехпольных таблиц и анализом следующих показателей:

- риск развития неблагоприятного исхода в группе с определенным методом лечения) =  $A/(A+B)$ ;

- риск развития неблагоприятного исхода в группе без определенного метода

лечения =  $C/(C+D)$ ;

-снижение абсолютного риска (САР)=  $C/(C+D) - A/(A+B)$ ;

-число больных, которых необходимо лечить определенным методом для

достижения определения эффекта (ЧБНЛ);

-относительный риск (ОР)-  $[A/(A+B)] / [C/(C+D)]$ ;

-снижение ОР (СОР)=1-ОР;

- шансы развития неблагоприятного исхода при определенном методе

лечения =  $A/B$ ;

- шансы развития неблагоприятного исхода в отсутствии определенного

метода лечения =  $C/D$ ;

-отношение шансов (ОШ)=  $(A/B) / (C/D)$ ;

где А и В- количество больных с эпизодами неблагоприятного исхода (А) или

количество больных, у которых они отсутствовали (В) в группе с определенным

видом медикаментозного вмешательства; С и D- количество больных с эпизодами

неблагоприятного исхода (С) или количество больных, не имеющих

неблагоприятный исход (D) в группе без применения определенного вида

медикаментозного вмешательства.

Графический материал подготовлен с использованием лицензионного

программного обеспечения Microsoft Excel 2007 (Microsoft Corporation, USA).

48

## ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1. Влияние противовоспалительной терапии на показатели системного

воспаления в зависимости от категории риска при хронической

обструктивной болезни легких и длительности лечения

В последние годы отмечается большое количество работ, посвященных

поиску биомаркеров, которые помогут определить тяжесть течения и клинически

значимый исход ХОБЛ [16,17,33,70,234]. Наиболее часто встречаются данные о

попытках найти параметры, которые помогут прогнозировать вероятность

развития обострения или эффект от лечения, но заболевание, как известно,

отличается своей неоднородностью, имеет много фенотипов, что препятствует

определению одного показателя-предиктора [39,90,101]. В литературе имеются

результаты многоцентровых рандомизированных исследований, которые

установили диагностическую роль СРБ, как показателя, связанного с риском

повторных обострений (>5 мг/л), госпитализации и летального исхода, вне

49

зависимости от причины смерти [164]. Однако, СРБ это маркер неспецифический

и не всегда коррелирует с тяжестью заболевания [165]. Сравнительно новым

биомаркером системного воспаления ХОБЛ считается фибриноген, который

метаболизируется в печени и влияет на гемостатическую функцию крови. Он не

коррелирует со степенью бронхообструкции, но взаимосвязан с частотой

обострений и числом госпитализаций в году [166,177]. Результаты некоторых

работ показали значимость определения прокальцитонина, как маркера,

определяющего необходимость применения антибактериальных средств в схеме

лечения обострений, а повышенную концентрацию эозинофилов - как критерия

показаний к назначению ГКС. Данных о динамике цитокинового профиля при

ХОБЛ на фоне долгосрочной противовоспалительной терапии имеется

незначительное количество [97,130].

Как известно, в основе ХОБЛ лежит системное персистирующее воспаление,

активность которого влияет на прогрессирование заболевания и развитие

внелегочных эффектов. Для оценки возможностей медикаментозной терапии

ХОБЛ влиять на клиническое течение заболевания нами были выбраны

следующие сывороточные биомаркеры: высокочувствительный СРБ, фибриноген,

провоспалительные цитокины (IL-6, 8, TNF- $\alpha$ ).

При первичном обследовании больных установлено, что уровень показателей системного воспаления достоверно выше референсных значений (рис.4), что совпадает с результатами других исследований [34,115].

50

Примечание: \*-  $p < 0,001$ , \*\*-  $p < 0,001$ , \*\*\*-  $p < 0,0001$  между 1-й и 2-й группой 64.

Рисунок 4. Исходный уровень биомаркеров системного воспаления у больных ХОБЛ с низким и высоким риском.

При этом для каждой категории риска ХОБЛ отмечены следующие особенности проявления системного воспаления: у больных с низким риском число лейкоцитов и уровень провоспалительных цитокинов исходно был достоверно выше, чем у больных с высоким риском (лейкоциты,  $p < 0,001$ ; IL-6, IL-8,  $p < 0,05$ ), а у пациентов 2-й группы продукция СРБ была выше в 2,2 раза, чем в 1-й группе ( $p < 0,001$ ), что совпадает другими исследованиями [231]. Уровень фибриногена, TNF- $\alpha$  в группах достоверно не различался.

У пациентов ХОБЛ низкого и высокого риска выявлена взаимосвязь между уровнем СРБ, степенью вентиляционных нарушений и ЧОГ. Так, в 1-й группе имелись отрицательная корреляция СРБ и ОФВ1 ( $r = -0,51$ ,  $p < 0,001$ ) и сильная

51

положительная связь с ЧОГ ( $r = 0,41$ ,  $p < 0,01$ ), во 2-й группе - отмечены линейная положительная взаимосвязь умеренной силы с ЧОГ ( $r = 0,36$ ,  $p < 0,01$ ) и тесная корреляция с ОФВ1 ( $r = -0,48$ ,  $p < 0,001$ ).

Для оценки влияния биомаркеров системного воспаления на качество жизни вне зависимости от категории риска ХОБЛ, с учетом результатов теста САТ больные были поделены на две группы: пациенты, с результатами теста САТ  $> 10$  баллов и пациенты, имеющие  $< 10$  баллов. Для каждого изучаемого показателя был просчитан ОР, диагностическая чувствительность и специфичность.

Результаты проведенного анализа показали, что вероятность снижения ежедневной активности пациентов высока у лиц с повышенной сывороточной концентрацией СРБ (ОР = 1,47 [1,03; 2,10],  $p < 0,05$ ) и IL-8 (ОР = 1,01 [0,82; 1,25],  $p < 0,05$ ). При этом наибольшая специфичность и чувствительность выявлена у СРБ (0,86 и 0,43 соответственно).

Таким образом, при ХОБЛ как низкого, так и высокого риска выявлена высокая активность персистирующего системного воспаления, которая тесно взаимосвязана с клиническими проявлениями заболевания. Наиболее информативными лабораторными маркерами изменения качества жизни больных (по тесту САТ) являются СРБ и IL-8.

Через 1 месяц комбинированной патогенетической терапии лечения (1-я контрольная точка) отмечено снижение количества лейкоцитов в крови пациентов обеих групп (рис.5). В подгруппе 1А число клеток уменьшилось на 14% больше, чем в подгруппе 1Б ( $p > 0,05$ ). Во 2-й группе достоверное снижение количества лейкоцитов прослеживалось также в обеих подгруппах ( $p < 0,05$ ), статистических различий между ними не обнаружено.

52

Примечание: на диаграмме представлены значения показателей после лечения, \*-  $< 0,05$ , \*\*-  $< 0,01$  - достоверные различия по отношению к исходным показателям; достоверные различий между подгруппами А и Б одной группы после лечения не обнаружены.

Рисунок 5. Динамика некоторых биохимических маркеров системного воспаления у больных ХОБЛ на фоне проводимой терапии через 1 месяц ( $M \pm 95\% ДИ$ ).

Положительное влияние получаемого лечения у больных ХОБЛ низкого риска в 1-й контрольной точке на сывороточное содержание СРБ и фибриногена выявлено как в 1А, так и в 1Б подгруппах. Так, СРБ снизился на 13,3%, ( $p < 0,05$ ) и 9,8% ( $p < 0,05$ ), концентрация фибриногена - на 11,2% ( $p < 0,05$ ) и 5,6% ( $p > 0,05$ ), соответственно. У пациентов ХОБЛ высокого риска: СРБ стал меньше на 23,4% ( $p < 0,01$ ) и 18,7% ( $p < 0,01$ ), фибриноген - на 16,4% ( $p < 0,05$ ) и 11,1% ( $p < 0,05$ ),

соответственно. Содержание острофазовых белков между подгруппами А и Б обеих групп не имело статистически значимых различий.

Анализируя эффективность противовоспалительной терапии в 1-й контрольной точке исследования в сравнении с исходными данными, выявлено снижение сывороточного содержания цитокинов в обеих группах (табл. 9). При этом в 1А подгруппе концентрация IL-6 стала ниже на 34,5% и составила 14,46[10,13-18,79] пг/мл ( $p < 0,001$ ), что было достоверно ниже, чем в подгруппе 1Б

53  
( $p < 0,05$ ). В подгруппе 2А показатель снизился на 14,9% в сравнении с исходными данными ( $p < 0,05$ ), и был равенценен с подгруппой 2Б.

Таблица 9

Динамика провоспалительных цитокинов у больных ХОБЛ в 1-й контрольной точке исследовани ( $M \pm 95\%DI$ )

Примечание: \*,# - достоверно по отношению к исходным значениям (\*- $p < 0,05$ , \*\*- $p < 0,01$ , #- $p < 0,001$ ); Δ - % изменений показателя на фоне лечения; p – статистическая достоверность между подгруппами А и Б одной группы.

Подобная закономерность прослеживалась и в динамике уровня IL-8, наибольший процент снижения был у больных 1А подгруппы (34,0%,  $p < 0,001$ ), при этом разница с подгруппой 1Б составила 23,1% (соответственно: 20,38[14,74-24,01] и 25,97[21,68-30,25] пг/мл,  $p < 0,05$ ). Изменения концентрации IL-8 в подгруппах 2А и 2Б группы были менее выраженными, чем в 1-й группе и практически равноценными (13,8%,  $p < 0,05$ ; 13,5%,  $p < 0,05$ , соответственно).

Продукция провоспалительного цитокина TNF-α достоверно снижалась на фоне короткосрочной терапии в обеих группах, наиболее заметно у пациентов в 1А подгруппе (7,05 [5,73-8,37] пг/мл,  $p < 0,001$ ) и 2А подгруппе (7,92[6,53-9,06] пг/мл,  $p < 0,01$ ). При этом разница с подгруппами Б была статистически незначимой.

Следует отметить что, не смотря на проводимую терапию, в течение 1 месяца изучаемые показатели в наблюдаемых группах не достигли уровня здоровых лиц. В литературе встречаются результаты многоцентровых зарубежных

54  
исследований, демонстрирующих возможности рофлумапта подавлять воспалительный процесс в бронхолегочной системе, однако имеющиеся работы основаны на изучении мокроты или бронхолегочного лаважа, что не отражает влияние препарата на системные проявления ХОБЛ. Кроме этого нам не встретились исследования, изучающие влияние долгосрочной противовоспалительной терапии на внелегочные маркеры воспаления у больных ХОБЛ категорий низкого риска.

Динамика показателей системного воспаления на фоне длительного применения рофлумапта во 2-й и 3-й контрольных точках исследования отражает уменьшение выраженности воспалительной реакции в организме у больных ХОБЛ.

Так, у пациентов ХОБЛ низкого риска (табл.10) через 6 месяцев лечения в сравнении с 1-й контрольной точкой выявлено достоверное снижение СРБ на 11,5% ( $p < 0,05$ ), IL-6 на 31,5% ( $p < 0,001$ ), которые составили 3,91[3,33-4,50] г/л и 9,91[7,47-12,35] пг/мл, соответственно. По остальным показателям выраженного улучшения показателей не наблюдалось, и изменение биомаркеров в периферической крови было статистически незначимым. В подгруппе 1Б снижения показателей воспаления не отмечено, однако появилась тенденция к увеличению фибриногена на 4,6% и 1,8%, соответственно. При этом во 2-й контрольной точке имелась разница между показателями в 1А и 1Б подгруппах.

Так, значения СРБ и фибриногена в 1А подгруппе были меньше, чем в 1Б на 13,3% ( $p < 0,05$ ) и 12,3% ( $p < 0,05$ ), соответственно. Концентрация IL-6 была ниже почти в 2 раза (9,91[7,47-12,35] пг/мл против 18,21[14,28-22,14] пг/мл,  $p < 0,001$ ).

Таблица 10

Динамика показателей системного воспаления у категории низкого риска на

фоне лечения в течение 6,12 месяцев (M±95%ДИ)

Показатели Контрольная

точка

Группы

1А (n=22) 1Б (n=23)

IL-6, пг/мл через 1 месяц 14,46[10,1318,79] 17,85[13,12-22,58]

55

через 6 месяцев 9,91[7,47-12,35]\*\* 18,21[14,28-22,14]▲▲▲

через 12 месяцев 9,54[6,24-12,83] 21,85[17,03-26,67]\*▲▲▲

IL-8, пг/мл через 1 месяц 20,38[14,7424,01] 25,97[21,68-30,25]

через 6 месяцев 18,72[14,84-22,61] 23,78 [19,78-28,63]▲▲

через 12 месяцев 18,64[16,84-20,35] 25,11[22,98-28,25]\*▲▲

TNF-α, пг/мл через 1 месяц 7,05 [5,73-8,37] 7,86[6,43-9,29]

через 6 месяцев 6,41 [5,73-8,37] 7,52[6,43-9,29]▲

через 12 месяцев 6,66[7,24-8,08] 8,33[6,82-9,82]\*▲▲

лейкоциты,

109/л

через 1 месяц 7,93[6,97-8,89] 9,21[8,12-10,33]

через 6 месяцев 7,70[6,84-8,56] 9,07[7,12-9,03]

через 12 месяцев 7,13[6,17-8,08] 8,21[7,19-9,23]▲

СРБ, мг/л через 1 месяц 4,42[3,94-4,90] 4,52[4,05-4,99]

через 6 месяцев 3,91[3,33-4,50]\* 4,51[4,07-4,94]▲

через 12 месяцев 3,98[3,42-4,53] 4,53[4,00-4,86]▲

фибриноген, г/л через 1 месяц 3,50[3,15-3,86] 3,71[3,44-3,98]

через 6 месяцев 3,41[3,03-3,80] 3,89[3,50-4,27]▲

через 12 месяцев 3,54[3,22-3,86] 3,91[3,37-4,05]

Примечание: \* - p<0,05, \*\* - p<0,01 - различия в сравнении с предыдущей контрольной

точкой; ▲ - p<0,05, ▲▲ - p<0,01, ▲▲▲ - p<0,001 - достоверная значимость между подгруппами А и

Б одной группы.

Содержание IL-8 и TNF-α также статистически отличалось между

подгруппами (на 21,3%, p<0,01 и на 14,8%, p<0,05, соответственно).

В 3-й контрольной точке на фоне применения рофлумиласта у пациентов

ХОБЛ с низким риском (рис.6) выявлено снижение лейкоцитов до 7,13[6,17-8,08]

\*109/л в сравнении со 2-й точкой наблюдения (p>0,05), также отмечена тенденция

к снижению (3,8%) концентрации провоспалительного цитокина IL-6, который

составил 9,54[6,24-12,83] пг/мл.

Остальные изучаемые показатели через 12 месяцев наблюдения оставались

ниже исходных значений. При этом выявлены существенные статистические

различия, в сравнении с показателями 1Б подгруппы. Так, уровень IL-8 в 1А

подгруппе был ниже, чем в 1Б подгруппе на 25,8% (соответственно:18,6[16,8-20,4]

и 25,11[23,0-28,3] пг/мл, p<0,01), TNF-α - на 20,0% (p<0,01). Уровень

острофазового белка (СРБ) был ниже, чем в 1Б подгруппе на 12,1%

(соответственно 3,98[3,4-4,5] пг/мл и 4,53 [4,0-4,8] мг/л, p<0,05). Концентрация IL-

6 в подгруппе 1Б превышала уровень цитокина в 1А подгруппе более чем в 2 раза

(p<0,001).

56

Рисунок 6. Изменение показателей системного воспаления у больных ХОБЛ

низкого риска в ходе длительного лечения рофлумиластом..

У пациентов ХОБЛ высокого риска во 2-й контрольной точке (табл.11, рис. 20 .7)

во 2А подгруппе отмечено достоверное снижение лейкоцитов и СРБ в сравнении с

1-й контрольной точкой: на 11,9% (6,53[5,99-7,07]\*109/л, p<0,05) и на 15,8%,

(6,97[5,98-7,96] мг/л, p<0,05), соответственно.

При этом данные маркеры были ниже, чем в подгруппе 2Б (p<0,05).

Остальные показатели имели тенденцию к снижению (IL-6 на 9,9%, IL-8 на 6,4%, TNF- $\alpha$  на 4,04%).

Анализ данных в группе больных ХОБЛ с высоким риском через 12 месяцев лечения в подгруппе с применением рофлумиласта показал, что биомаркеры системного воспаления оставались достоверно ниже исходных значений.

Таблица 11

Уровень биомаркеров воспаления у больных ХОБЛ высокого риска на фоне проводимой терапии через 6,12 месяцев (M $\pm$ 95%ДИ)

Показатели Контрольная точка Группы

57

2A (n=38) 2Б (n=31)

IL-6, пг/мл через 1 месяц 16,02[11,42-20,61] 16,52[12,02-21,01]

через 6 месяцев 14,44[10,34-18,54] 15,32[11,74-18,91]

через 12 месяцев 13,31[9,47-17,15] 17,12[12,89-21,37]\*  $\blacktriangle$   $\blacktriangle$   $\blacktriangle$

IL-8, пг/мл через 1 месяц 22,49[18,91-26,08] 22,11[18,36-25,87]

через 6 месяцев 21,06[17,12-25,00] 22,23[19,81-26,66]

через 12 месяцев 19,25[15,04-23,46]\* 23,17[20,72-27,62]  $\blacktriangle$

TNF- $\alpha$ , пг/мл через 1 месяц 7,92[6,53-9,06] 8,25 [6,69-9,81]

через 6 месяцев 7,60[6,53-9,06] 8,32 [6,69-9,81]

через 12 месяцев 7,41[6,05-8,77] 8,51[7,52-9,96]  $\blacktriangle$

лейкоциты,

109/л

через 1 месяц 7,41[6,80-8,02] 7,62[7,23-8,01]

через 6 месяцев 6,53[5,99-7,07]\* 7,66[7,13-8,19]  $\blacktriangle$

через 12 месяцев 6,57[5,92-7,22] 7,71[7,32-8,10]  $\blacktriangle$

СРБ, мг/л через 1 месяц 8,28[7,20-9,35] 8,51[7,49-9,52]

через 6 месяцев 6,97[5,98-7,96]\* 8,00[6,64-9,37]  $\blacktriangle$

через 12 месяцев 6,49[5,78-7,21] 7,89[7,46-8,31]  $\blacktriangle$

фибриноген,

г/л

через 1 месяц 3,52[3,18-3,84] 3,73[3,37-4,03]

через 6 месяцев 3,70[3,45-4,14] 3,94[3,53-4,36]

через 12 месяцев 3,71[3,37-4,03] 4,14[3,84-4,43]  $\blacktriangle$

Примечание: \* - p<0,05, \*\* - p<0,01 - различия в сравнении с предыдущей контрольной

точкой;  $\blacktriangle$  - p<0,05,  $\blacktriangle$   $\blacktriangle$  - p<0,01,  $\blacktriangle$   $\blacktriangle$   $\blacktriangle$  - p<0,001- достоверная значимость между подгруппами А и

Б одной группы.

Рисунок 7. Содержание основных показателей воспаления в периферической крови больных ХОБЛ высокого риска на фоне лечения рофлумиластом.

При этом через 12 месяцев лечения достигнута наибольшая статистическая разница в сравнении с группой с применением только базисной терапии.

Наибольшие отличия (на 22,3%) были выявлены между концентрацией IL-6 подгруппах, которая была равной 13,31[7,47-13,15] и 17,12[12,89-21,37] пг/мл,

58

соответственно, p<0,01).

Необходимо отметить, что в 1-й и 2-й группах через 6 и 12 месяцев лечения показатели были выше уровня здоровых лиц, что свидетельствует об имеющемся латентном персистирующем воспалении.

На основании полученных результатов, следует сформулировать вывод, что у пациентов ХОБЛ низкого риска выраженный эффект рофлумиласта на биомаркеры системного воспаления проявлялся уже через 1 месяц лечения, который сохранялся в течение 12 месяцев наблюдения. При лечении больных ингибитором ФДЭ-4 в течение 12 месяцев имелась выраженная разница между изучаемыми показателями в подгруппах 1А и 1Б.

У пациентов ХОБЛ высокого риска наибольший ответ изучаемых показателей на проводимую противовоспалительную терапию был отмечен во 2-й контрольной



точке, при этом в 3-й контрольной точке наблюдалась наибольшая разница между показателями в подгруппах А и Б по всем биомаркерам системного воспаления, включенных для исследования.

### 3.2. Динамика показателей эндотелиальной дисфункции при хронической

обструктивной болезни легких в зависимости от фенотипа [26] и длительности противовоспалительной терапии

59

Наибольшую актуальность среди основных внелегочных эффектов ХОБЛ вызывает развитие кардиоваскулярной патологии, которая отягощает течение заболевания и ухудшает качество жизни больных [99]. Повреждение и активация сосудистого эндотелия с развитием ЭД является предиктором риска развития сердечно-сосудистых катастроф [63].

Под ЭД понимают дисбаланс между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных, антипролиферативных факторов с одной стороны и вазоконстрикторных, протромботических, пролиферативных биорегуляторов эндотелия – с другой.

Считается, что наибольший риск сердечно-сосудистой смертности имеют пациенты ХОБЛ с частыми обострениями. Эндотелий является общей платформой для развития вентиляционных и сердечно-сосудистых изменений при ХОБЛ [14,142]. На основании представленных в литературе данных, очевидно, что эндотелий является идеальной мишенью для терапии больных ХОБЛ с повышенным риском сосудистых событий [35,232]. При этом нам не встречались работы о влиянии рофлумиласта на АР и маркеры функции сосудистого эндотелия, что повышает актуальность настоящего исследования.

Наиболее востребованными в клинической практике и перспективными для стратификации кардиоваскулярного риска параметрами АР являются (рис.8): скорость распространения пульсовой волны (СРПВ, м/с), сердечно-лодыжечные сосудистые индексы справа и слева (R/L-CAVI, ед.), индекс аугментации на правой плечевой артерии (R-AI, ед.), индекс аугментации на сонной артерии (С-AI, ед.).

а б

t t

60

в

Примечание: а- практически здоровый человек, б- больной ХОБЛ категории низкого риска, в- пациент с ХОБЛ категории высокого риска (t- время между пиками прямой и отраженной волнами, h- амплитуда прямой волны).

Рисунок 8. Форма пульсовой волны по данным сфигмограммы у больных ХОБЛ.

При интерпретации полученных сфигмоманограмм больных ХОБЛ выявлены достоверно высокие параметры АР в сравнении со здоровыми лицами (рис.9). Так, у больных 1-й группы при первичном обследовании выявлено ускорение СРПВ на 65,7% ( $p<0,0001$ ), увеличение R-CAVI на 29,1% ( $p<0,001$ ), L-CAVI на 29,8% ( $p<0,001$ ) выше референсных значений. Во 2-й группе СРПВ была выше, чем у здоровых лиц на 35,1% ( $p<0,001$ ), R-CAVI на 37,9% ( $p<0,001$ ), L-CAVI на 42,4% ( $p<0,001$ ).

Межгрупповой анализ показал более высокую СРПВ в 1-й группе, чем во 2-й группе ( $p<0,05$ ), которая составила соответственно 10,01[9,28-10,74] и 8,12[7,49-8,85] м/с. Остальные изучаемые параметры АР увеличивались в соответствии с законом линейной регрессии в зависимости от фенотипа ХОБЛ.

h

61

Примечание: \*-<0,001; \*\*-<0,0001- достоверно по отношению к здоровым лицам;

# - <0,05 различия между группами больных ХОБЛ.

Рисунок 9. Сравнительная характеристика некоторых исходных параметров АР

при ХОБЛ.

Индекс CAVI на сегодняшний день считается «золотым стандартом исследования» при поражении сосудов, поскольку в сравнении с СРПВ не зависит от цифр артериального давления. У пациентов 1-й группы исходно индекс R-CAVI был ниже на 5,4 % ( $p > 0,05$ ), чем во 2-й группе (соответственно: 8,98[8,14-9,82] и 9,57[9,08-1,07] ед.). Однонаправленные изменения отмечены по индексу L-CAVI, который у больных ХОБЛ категории низкого риска был также ниже, чем у категории с высоким риском на 9,7% ( $p > 0,05$ ) и составил, соответственно, 8,88[8,22-9,62] ед. и 9,74[9,46-10,20] ед., что свидетельствует об усугублении изменений геометрии и сосудистой функции на фоне хронического воспаления по мере прогрессирования заболевания.

На сегодняшний день актуальной темой исследования во всем мире является сосудистое старение, которое возникает под влиянием классических кардиоваскулярных факторов, неблагоприятных психоэмоциональных условий и связано с ранним биологическим старением [108]. Учитывая, что ХОБЛ страдают люди зрелого и пожилого возраста, появление сосудистого старения важно для прогнозирования течения заболевания, развития сердечно-сосудистых

62

осложнений. Сосудистый возраст рассчитывался прибором «Vasera-1000» (Япония) автоматически по графику, построенному с учетом полученных значений СРПВ, а также фактического возраста пациента, введенного в меню и стандартного статистического отклонения СРПВ.

Нами проведена оценка индивидуальных значений индекса CAVI во 2-й группе, в которой сосудистые нарушения наиболее выраженные, и оказалось, что среди пациентов ХОБЛ с высоким риском преобладают больные (47,8%) с повышенным индексом R/L-CAVI > 9 ед., который, согласно литературным данным, является косвенным маркером высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений [11]. Количество лиц с R-CAVI и L-CAVI > 9 ед. было также больше, чем с R-CAVI и L-CAVI < 9 ед. ( $c_2 = 6,8$ ,  $p < 0,01$  и  $c_2 = 8,01$ ,  $p < 0,01$ ; соответственно). Учитывая, что значения индексов CAVI справа и слева были сопоставимыми, дальнейший внутригрупповой анализ был проведен с использованием индекса CAVI справа. В таблице 11 показано, что больные ХОБЛ с повышенным CAVI (ед.), по сравнению с больными, имеющих нормальный CAVI (ед.), характеризовались высокой СРПВ ( $p < 0,01$ ) и более высоким сосудистым возрастом ( $p < 0,001$ ).

Таблица 11

Характеристика больных ХОБЛ в зависимости от уровня индекса R-CAVI (M±95%ДИ)

Примечание: \* - статистические различия между группами (\* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$ ).

Следует отметить, что пациенты с повышенным CAVI имеют более высокие значения биомаркеров воспаления, чем больные с индексом CAVI < 9 ед.

63

Для выявления биохимических предикторов повышения CAVI у больных ХОБЛ с высоким риском методом множественной нелинейной логистической регрессии были выбраны следующие маркеры системного воспаления: концентрация СРБ, IL-6, IL-8. Анализ проводился с соблюдением правила независимости, в результате чего установлено, что при повышении СРБ > 5 мг/л риск повышения R-CAVI > 9 ед. увеличивается в 4 раза (ОШ=4,01,  $p < 0,05$ ). Шансы повышения R-CAVI при увеличении IL-6 и IL-8 низкие, хотя и статистически значимые (ОШ=0,78 при  $p < 0,05$  и ОШ=0,69 при  $p < 0,05$ ; соответственно).

Важным патогенетическим этапом формирования внелегочных эффектов ХОБЛ является развитие дисфункции сосудистого эндотелия. Регистрируемым параметром артериальной жесткости, который отражает функцию сосуда

(эндотелиальную и сосудистую дисфункцию) является индекс аугментации (AI).

Индекс AI- это показатель, отражающий изменение центрального давления во время систолы на пике ударной волны, регистрируемой плече-лодыжечным способом. До начала лечения между индексами AI у пациентов 1-й группы и группой здоровых лиц достоверных различий не обнаружено (рис.10). Так, R-AI 1-й группы был равен 1,25[1,11-1,39 ед.], R-AI группы здоровых лиц- 1,24[1,10-1,39] ед.; C-AI 1-й группы составил 1,29[1,14-1,45] ед., C-AI здоровых лиц- 1,25[1,17-1,44] ед.

В сравнении со здоровыми лицами во 2-й группе значения R-AI были достоверно выше и составили 1,56[1,40-1,70] ед. ( $p < 0,05$ ). Индекс C-AI был равен 1,55[1,48-1,62] ед., что было также достоверно выше, чем у здоровых лиц ( $p < 0,05$ ), при этом индексы AI у больных ХОБЛ 1-й и 2-й групп были также различны ( $p < 0,05$ ).

64

Примечание: \*-<0,05- статистическая достоверность между здоровыми лицами и больными ХОБЛ; #- <0,05- различия между группами с низким и высоким риском.

Рисунок 10. Сравнительный анализ уровня индексов аугментации у больных ХОБЛ в зависимости от категории риска.

Учитывая, что ремоделирование сосудистого русла формируется длительно, нами проведен анализ динамики параметров AP на фоне долгосрочной терапии в течение 6 и 12 месяцев.

При применении систематической поддерживающей базовой терапии ХОБЛ у обследуемых больных как в 1-й, так и 2-й группах в течение 6 и 12 месяцев изучаемые параметры в сравнении с исходными данными имели незначительную тенденцию к улучшению (табл.12). Так, через 6 месяцев лечения СРПВ в 1Б и 2Б подгруппах снизилась на 3,8% (8,73[8,10-9,37]м/с) и 8,6% (7,50[6,92-8,08] м/с); R-SAVI уменьшились на 3,0% (7,50[6,92-8,08] ед.) и 3,4% (9,25[8,76-9,74] ед.), соответственно; R-AI- на 4,0% (1,19[1,10-1,40] ед.) и 6,9% (1,33[1,19-1,47] ед.) Через 12 месяцев лечения показатели существенно не изменились, при этом они были ниже исходных значений, хотя и недостоверно.

В нашем исследовании установлено, что дополнительное включение в фармакологическую схему современного противовоспалительного препарата - ингибитора фосфодиэстеразы-4 рофлумиласта в течение длительного времени больным ХОБЛ категории высокого и низкого риска существенно влияет на изучаемые показатели AP.

65

Таблица 12

Динамика показателей AP у больных ХОБЛ низкого и высокого риска через 6 и 12 месяцев лечения (M± 95%ДИ)

Примечание: \*-<0,05, \*\*-<0,01- различия по отношению к исходным значениям; p1-достоверность различий между подгруппами А и Б через 6 месяцев лечения, p2- достоверность различий между показателями А и Б через 12 месяцев лечения.

Через 6 месяцев наблюдения в подгруппах А 1-й и 2-й группы отмечалось замедление СРПВ на 11,6% ( $p < 0,05$ ) и 13,5% ( $p < 0,05$ ) соответственно. Индексы R/L-CAVI в подгруппах 1А и 2А имели тенденцию к снижению (рис.11): R-CAVI в 1А подгруппе снизился на 4,7% (8,50[7,86-9,15] ед.), во 2А подгруппе на 9,9% (8,80[8,44-9,17] ед.); L-CAVI в 1А подгруппе снизился на 5%, во 2А подгруппе на 6,8 % (8,36[7,57-9,14] ед. и 9,07[8,50-9,63] ед., соответственно).

66

Примечание: \*- статистическая достоверность между значениями показателя до и после лечения.

Рисунок 11. Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс у больных ХОБЛ низкого и высокого риска на фоне применения рофлумиласта в течение 12 месяцев.

Изменения индексов AI на центральных и периферических артериях имели

однонаправленный характер (рис.12). Так, во 2-й контрольной точке в 1А подгруппе отмечено уменьшение R-AI в сравнении с исходными данными на 19,2% (1,01[0,96-1,12],  $p < 0,05$ ), при этом в подгруппе 1Б R-AI был больше на 15,1% ( $p < 0,05$ ). Изменения индекса C-AI были менее выраженными, в 1А подгруппе индекс снизился на 15,2% (1,12[0,90-1,24] ед.,  $p < 0,05$ ), что было на 9,7% ниже, чем в подгруппе 1Б ( $p > 0,05$ ). Во 2А подгруппе процент снижения индексов R-AI/C-AI через 6 месяцев лечения составил 9,02% и 12,8% ( $p > 0,05$ ) и не имел значительных различий с подгруппой 2Б.

Более интенсивное изменение индексов AI на фоне лечения у больных ХОБЛ с низким риском можно объяснить высокой функциональной состоятельностью сосудистого эндотелия, который активно реагирует на биологически активные стимулы извне.

67

Рисунок 12. Динамика индекса R-AI (ед.) у обследуемой популяции больных ХОБЛ.

Через 12 месяцев лечения положительную динамику параметров AP отражает СРПВ, которая в 1А подгруппе в сравнении с исходными данными стала меньше на 1,72 м/с ( $p < 0,01$ ), во 2А подгруппе – на 1,22 м/с ( $p < 0,01$ ). При этом обнаружены различия между подгруппами А и Б как в 1-й (на 16,5%, при  $p < 0,05$ ), так и 2-й группках (на 11,9%, при  $p < 0,05$ ). Позитивная коррекция AP на фоне применения рофлумиласта отмечена и в значениях сосудистых индексов. Так, достоверно снизился, в сравнении с исходным уровнем, индекс R-CAVI в 1А подгруппе на 5,9% ( $p > 0,05$ ) и составил 8,39[7,57-9,20] ед. Среднее изменение L-CAVI в 1А подгруппе также имело тенденцию к снижению в сравнении исходными данными (4,4%). При этом оба индекса существенных различий с 1Б группой не имели. Во 2А подгруппе R-CAVI уменьшился на 10,14% ( $p < 0,05$ ), L-CAVI на 8,6% ( $p < 0,05$ ), что составило 8,60[8,14-9,06] ед. и 8,89[8,46-9,33] ед., соответственно. Между тем, во 2-й группе индекс R-CAVI был достоверно различен в подгруппах А и Б на 8,8% ( $p < 0,05$ ), чего не отмечено в 1-й группе. Следует отметить, что в 3-й контрольной точке, в сравнении со 2-й точкой, у больных ХОБЛ категорий низкого и высокого риска индексы AI стали несколько выше, особенно это было выражено в подгруппах Б.

Известно, что существует несколько типов нарушения функциональной

68

активности эндотелия, поэтому в крови происходит изменение содержания различных факторов ЭД [19]. С целью изучения вклада в формирование ЭД и оценки ответа на проводимую терапию нами были выбраны наиболее прогностически значимые маркеры ЭД: ЭТ-1, Гц, ФВ.

При первичном обследовании у больных ХОБЛ в обследуемой популяции маркеры ЭД оказались существенно выше нормальных значений. Сывороточные содержание основного вазоконстриктора ЭТ-1 [37] в 1-й группе был увеличен в два раза, а во 2-й группе почти в три, чем у здоровых лиц (0,49[0,39-0,58], 0,65[0,57-0,72] и 0,23[0,15-0,31] фмоль/мл, соответственно).

Нами изучено содержание в сыворотке крови фактора, повреждающего при гиперпродукции стенку сосуда- Гц, который синтезируется на этапах метаболизма метионина [18]. Общий Гц является фактором риска развития атеросклероза и коррелирует с риском развития фатальных коронарных событий [122]. Уровень Гц у обследуемых больных ХОБЛ был выше в 1-й группе на 23,4% ( $p < 0,01$ ), во 2-й на 36,1% ( $p < 0,001$ ), чем у здоровых лиц (11,63[10,07-13,19] мкмоль/л) и был равным 15,19[13,84-17,71] и 18,20[17,14-19,26] мкмоль/л, соответственно.

Нами определено плазменное содержание ФВ, который представляет собой сульфитированный гликопротеид, участвующий в первичном этапе гемостаза и ассоциированный с высоким тромбогенным потенциалом для больного ХОБЛ [244]. Результаты анализа показали, что концентрация ФВ у пациентов ХОБЛ низкого риска имел тенденцию к повышению на 3,0% (1,32[1,19-1,45] Ед/мл, у

больных категории высокого риска ФВ был выше уровня здоровых лиц на 13,5% (1,48[1,36-1,58] и 1,28[1,20-1,35] Ед/мл, соответственно). При этом уровень ФВ в 1-й и 2-й группах не имел статистических различий ( $p>0,05$ ).

Чтобы оценить вклад воспалительного процесса в формировании ДЭ, в группе больных ХОБЛ в целом нами проведен анализ взаимосвязей между показателями ЭД и системного воспаления.

Таблица 13

69

Взаимосвязь показателей ЭД и биомаркеров воспаления

при ХОБЛ

IL-6 пг/мл СРБ, мг/л TNF- $\alpha$ , пг/мл

ЭТ-1, фмоль/мл 0,52\*\*\* 0,18 0,17

ФВ, Ед/мл 0,11 0,54\*\*\* 0,38\*\*

ГЦ, мкмоль/л 0,58\*\*\* 0,21\* 0,21,18

Примечание: отмеченные корреляционные взаимосвязи являются статистически значимыми: \*-  $p<0,05$ , \*\*-  $p<0,01$ , \*\*\*-  $p<0,001$ .

Как видно из таблицы 13, выявлены линейные положительные корреляции между концентрацией ЭТ-1 и IL-6 ( $r=0,52$ ;  $p<0,001$ ), ФВ и СРБ ( $r=0,54$ ;  $p<0,001$ ), ФВ и TNF- $\alpha$  ( $r=0,38$ ;  $p<0,01$ ), ГЦ и СРБ ( $r=0,21$ ;  $p<0,05$ ), Гц и IL-6 ( $r=0,58$ ;  $p<0,001$ ). Это свидетельствует о том, что эндотелий является мишенью для медиаторов, через экспрессию которых осуществляются основные воспалительные реакции [15].

Для определения вклада системного воспаления и ЭД в формирование патологической АР проведен корреляционный анализ ее основных параметров (СРПВ и R-CAVI), с некоторыми воспалительными маркерами и ЭД. Оказалось, что между показателями сосудистой жесткости, биомаркерами системного воспаления и ЭД имеется тесная взаимосвязь. Так, обнаружены достоверные положительные связи СРПВ с IL-6 ( $r=0,302$ ,  $p<0,05$ ); R-CAVI с фибриногеном ( $r=0,336$ ,  $p<0,01$ ), TNF- $\alpha$  ( $r=0,376$ ,  $p<0,01$ ), ГЦ ( $r=0,320$ ,  $p<0,01$ ). Как следует из рисунка 13, наиболее сильно показатель R-CAVI коррелирован с концентрацией СРБ ( $r=0,513$ ,  $p<0,001$ ) и ЭТ-1 ( $r=0,437$ ,  $p<0,001$ ).

По мнению ряда авторов, высокая активность системного воспаления и биомаркеров ЭД является прогностическим фактором повышения АР при ХОБЛ [63,81,210]. Однако следует отметить существующую противоречивость мнений по данному вопросу, поскольку некоторые работы указывают на отсутствие корреляционной зависимости между СРБ, TNF- $\alpha$  и основными параметрами АР у больных ХОБЛ [138].

70

Рисунок 13. Трехмерная поверхность корреляции R-CAVI с СРБ и ЭТ-1 у больных ХОБЛ как низкого, так и высокого риска.

Одной из задач исследования было изучить влияние комплексной терапии с включением рофлумапта на основные маркеры повреждения сосудистого эндотелия у больных ХОБЛ в зависимости от категории риска.

В таблице 14 показано изменение содержания показателей ЭД у больных ХОБЛ с низким риском на фоне лечения в течение 12 месяцев.

71

Таблица 14

Динамика некоторых маркеров ЭД у больных ХОБЛ с низким риском в процессе долгосрочной терапии ( $M\pm 95\%$ ДИ)

Контрольная

точка

наблюдения

1А подгруппа (n=22) 1Б подгруппа (n=23) р Здоровые

лица

Эндотелин-1 (фмоль/мл)

исходно 0,49 [0,39-0,58] 0,50 [0,42-0,55] >0,05

0,23

[0,15-0,31]

1-я точка 0,37[0,30-0,44]\*\* 0,42 [0,37-0,48]\* <0,05

2-я точка 0,34 [0,30-0,39]\*\* 0,42 [0,37-0,47]\* <0,01

3-я точка 0,35 [0,33-0,45] \*\* 0,44 [0,39-0,48] <0,01

Общий гомоцистеин (мкмоль/л)

исходно 15,31[13,86-16,77] 15,08[13,92-16,24] >0,05

11,63

[10,07-13,19]

1-я точка 13,31[11,95-14,66]\* 14,49[13,41-15,57] >0,05

2-я точка 13,53[12,2-14,86]\* 14,28[13,35-15,20] >0,05

3-я точка 14,22[12,83-15,6] 14,69[13,38-15,99] >0,05

Фактор Виллебранда (Ед/мл)

исходно 1,32[1,19-1,45] 1,33[1,23-1,43] >0,05

1,28

[1,20-1,35]

1-я точка 1,22[1,09-1,35] 1,28[1,21-1,35] >0,05

2-я точка 1,19[1,08-1,31]\* 1,27[1,21-1,35] >0,05

3-я точка 1,23[1,08-1,36] 1,36[1,29-1,42] <0,05

Примечание: \*-<0,05, \*\*-<0,01 - статистические различия по отношению к исходным данным; p- достоверность между подгруппами 1А и 1Б.

Анализ влияния терапии выявил достоверное снижение уровня ЭТ-1 в 1-й контрольной точке в сравнении с исходными данными как в 1А подгруппе (на 24,4%, p<0,01), так и в 1Б подгруппе (на 16%, p<0,05), который, как видно на рисунке 14, до конца наблюдения оставался практически на одном уровне в обеих подгруппах (0,35 [0,33-0,45] и 0,44 [0,39-0,48] фмоль/мл). При этом на фоне применения и-ФДЭ-4 рофлумиласта динамика показателя во всех контрольных точках была более выраженной, чем при назначении стандартной терапии. Наибольшая разница между ЭТ-1 в подгруппах отмечена через 12 месяцев лечения - на 22,7% (p<0,01).

Сывороточное содержание Гц у пациентов 1А подгруппы на фоне лечения достигло минимального значения через 1 месяц (13,31 [11,95-14,66] мкмоль/л), которое было на 13,1% ниже исходного уровня (p<0,05). Следует отметить, что в подгруппе 1Б Гц за время наблюдения достоверно не изменился и через 12 месяцев был равен 14,69 [13,38-15,99] мкмоль/л (p>0,05).

72

Рисунок 14. Содержание ЭТ-1 у больных ХОБЛ низкого риска через 12 месяцев лечения

Достоверной разницы между Гц в подгруппах А и Б ни в одной контрольной точке не обнаружено, однако во 2-й контрольной точке в подгруппе А число лиц с Гц<10,5 мкмоль/л было меньше, чем в подгруппе Б и составило 6 и 15 человек, соответственно (с2=5,07, p<0,05). Доказано, что при содержании Гц>10,5 мкмоль/л наблюдается трехкратное утолщение мышечного слоя артерий [152].

Нами изучена динамика концентрация ФВ у больных ХОБЛ с низким риском на фоне лечения. Установлено, что выраженное снижение уровня ФВ отмечалось через 6 месяцев терапии рофлумиластом (на 9,8%, p<0,05), когда показатель был равным 1,19 [1,08-1,31] Ед/мл. Как видно из рисунка 15, наибольшая разница между ФВ в подгруппах 1А и 1Б (9,6%) отмечена в 3-й контрольной точке (соответственно 1,23 [1,08-1,36] и 1,36 [1,29-1,42] Ед/мл, p<0,05).

73

Рисунок 15. Уровень ФВ у больных ХОБЛ с низким риском в 3-й контрольной

точке

Изучая динамику биомаркеров ЭД у больных ХОБЛ с высоким риском на фоне лечения (табл.15), установлено, что в 1-й контрольной точке концентрация ЭТ-1 в подгруппе 2А была ниже исходных значений на 31,8%( $p<0,01$ ), что было на 18,2% ( $p<0,05$ ) меньше, чем в подгруппе 2Б (соответственно: 0,45[0,39-0,52] и 0,55[0,48-0,61] фмоль/мл). Изменения концентрации ГЦ и ФВ на фоне лечения рофлумиластом в течение 1 месяца имели тенденцию к снижению на 9,1% и 6,8%, соответственно. При этом обнаружено, что в 1-й контрольной точке в подгруппе больных, принимающих рофлумиласт, число лиц, у которых концентрация ЭТ-1 достигла нормальных значений было достоверно выше, чем в подгруппе, получающей стандартную терапию ( $c_2 = 4,1$ ,  $p<0,05$ ). Кроме того во 2А подгруппе через 1 месяц лечения было больше пациентов с уровнем Гц  $<10,56$  мкмоль/л, чем во 2Б подгруппе ( $c_2 = 3,91$ ,  $p<0,05$ ).

74

Таблица 15

Динамика некоторых маркеров ЭД у больных ХОБЛ высокого риска в процессе долгосрочной терапии ( $M \pm 95\%DI$ )

Контрольная

точка наблюдения

2А подгруппа (n=38) 2Б подгруппа (n=31) р Здоровые

лица

Эндотелин-1 (фмоль/мл)

исходно 0,66 [0,58-0,74] 0,64 [0,57-0,71]  $>0,05$

0,23

[0,15-0,31]

1-я точка 0,45[0,39-0,52]\*\*\* 0,55 [0,48-0,61]\*\*  $<0,05$

2-я точка 0,44 [0,36-0,51] 0,57 [0,49-0,65]  $<0,01$

3-я точка 0,58 [0,49-0,67]\*\* 0,75 [0,65-0,85]\*\*  $<0,01$

Общий гомоцистеин (мкмоль/л)

исходно 18,17[16,4-19,91] 18,23[16,48-19,98]  $>0,05$

11,63

[10,07-13,19]

1-я точка 16,52[15,05-18,03] 16,59[14,48-18,71]  $>0,05$

2-я точка 15,02[13,67-16,38] \* 16,05[14,3-17,79]  $>0,05$

3-я точка 14,85[13,6-16,04] 17,94[15,96-19,91]\*  $<0,05$

Фактор Виллебранда (Ед/мл)

исходно 1,48[1,36-1,59] 1,48[1,37-1,58]  $>0,05$

1,28

[1,20-1,35]

1-я точка 1,38[1,29-1,48] 1,41[1,32-1,52]  $>0,05$

2-я точка 1,40[1,28-1,51] 1,48[1,41-1,58]  $>0,05$

3-я точка 1,37[1,23-1,50] 1,50[1,39-1,60]  $<0,05$

Примечание: \* -  $<0,05$ , \*\* -  $<0,01$ , \*\*\* -  $<0,001$  - различия по отношению к предыдущей точке исследования; р - достоверность между 2А и 2Б подгруппами.

Через 6 месяцев лечения (2-я контрольная точка) динамика показателей во 2А подгруппе показала, что включение рофлумиласта в схему лечения в течение длительного времени приводит к сохранению более низкой активности сосудистого эндотелия и подавленной на фоне лечения продукции повреждающих его факторов. Так, содержание ЭТ-1, ФВ в сравнении с 1-й контрольной точкой практически не изменилось (соответственно 0,44 [0,36-0,51] фмоль/мл и 1,39[1,27-1,51] Ед/мл), Гц был существенно ниже исходных показателей и составил 15,02[13,67-16,38] мкмоль/л ( $p<0,01$ ), что было также достоверно выше показателей здоровых ( $p<0,05$ ). У пациентов 2Б подгруппы показатели активности эндотелия в сравнении с 1-й контрольной точкой не изменились, обращает внимание показатель ЭТ-1, который был на 22,8% выше, чем 2А подгруппе

(0,57[0,49-0,65] фмоль/мл,  $p < 0,01$ ).

Оценка эффективности применяемой терапии в 3-й контрольной точке исследования (через 12 месяцев) показала, что в сравнении со 2-й контрольной точкой концентрация ЭТ-1 в обеих подгруппах существенно увеличилась ( $p < 0,01$ ),

75

при этом уровень ЭТ-1 во 2А подгруппе (0,58[0,49-0,67] фмоль/мл) оставался ниже исходных значений. Содержание Гц у больных подгруппы 2Б увеличилось на 10,5%, в то время как в подгруппе 2А показатель Гц практически не изменился и оставался достоверно ниже исходных значений на 18,3% (17,94[15,96-19,91] мкмоль/л и 14,85[13,6-16,04] мкмоль/л, соответственно). Содержание ФВ через 12 месяцев лечения в подгруппе 2А держалось на прежнем уровне - 1,36 [1,23-1,49] Ед/мл, при этом обращает на себя внимание 64, что 64 ФВ в 3-й контрольной точке в подгруппе 2А был на 9,3% ниже, чем в подгруппе 2Б ( $p < 0,05$ ). Следует отметить, что изучаемые биомаркеры ЭД после лечения были достоверно выше референсных значений.

Полученные нами результаты о положительном влиянии рофлумиласта на ЭТ-1, Гц, ФВ позволяют предположить целесообразность включения и-ФДЭ-4 для лечения ЭД у больных ХОБЛ. Это согласуется с данными о том, что применение рофлумиласта в составе комбинированной терапии тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ способствует снижению риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений [151]. Обращает на себя внимание эффективное влияние рофлумиласта на содержание Гц, так как согласно современным данным гипергомоцистеинемия, ассоциируется с высоким кардиоваскулярным риском и при увеличении Гц на 2,5 мкмоль/л и более риск фатальных коронарных событий возрастает на 10 %, а церебральных - на 20 % [18].

Наличие взаимосвязи между маркерами воспаления и маркерами ЭД [59], позволяет и-ФДЭ-4 одновременно влиять на различные патогенетические механизмы при ХОБЛ. Нами установлено, что концентрация ЭТ-1 коррелирует с уровнем СРБ, а Гц усиливает синтез ИЛ-6, который в свою очередь является 64 фактором риска развития обострения ХОБЛ [16,200].

Таким образом, проведенное исследование показывает, что вне зависимости от группы риска у пациентов ХОБЛ с признаками системного воспаления необходимо проводить диагностику ЭД для стратификации больных по степени кардиоваскулярного риска. Это позволит решить вопрос о назначении дополнительных групп препаратов снижающих его. Так, по нашим данным

76

применение ингибитора ФДЭ-4 у больных ХОБЛ категории низкого риска преимущественно влияет на функциональные параметры АР (индексы AI), тогда как у больных ХОБЛ категории высокого риска данные показатели существенно не изменяются, что можно объяснить ремоделированием сосудистого русла в условиях прогрессирования заболевания. У больных ХОБЛ как низкого, так и высокого риска для положительного влияния терапии на показатели АР целесообразно включение противовоспалительного препарата длительно, не менее 12 месяцев. Также при выявлении высокого содержания маркеров ЭД у пациентов ХОБЛ вне зависимости от фенотипа необходимо включать в схему терапии рофлумиласт в течение длительного времени (не менее 6 месяцев), поскольку концентрация исследуемых параметров после лечения не достигла уровня показателей здоровых лиц.

3.3. Характеристика основных клинико-функциональных параметров у больных хронической обструктивной болезнью легких с низким и высоким

77

риском при разных режимах противовоспалительной терапии  
Среди пациент-ориентированных шкал, оценивающих влияние клинических симптомов на жизнь больных ХОБЛ наиболее известными являются: анкета САТ



(COPD Assessment Test), которая коррелирует с результатами опросника госпиталя Святого Георгия и в настоящее время наиболее часто применяется в клинической практике; клинический опросник ХОБЛ (CCQ), наиболее точно описывающий состояние больного за последние 7 дней; шкала оценки EXACT (EXAcacerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool-Respiratory Symptoms), основанная на количественной регистрации ежедневных симптомов для выявления обострений ХОБЛ [224]. Для оценки выраженности одышки используют модифицированную шкалу mMRC, отражающую появление одышки в условиях ежедневной активности; шкалу Borga при которой определяется появление одышки во время физической нагрузки.

В нашей работе клиничко-функциональное состояние пациентов оценено согласно рекомендациям GOLD (2013) с помощью следующих методов: шкала выраженности основных респираторных симптомов ХОБЛ, модифицированная шкала одышки mMRC, оценочный вопросник CAT, спирометрия с бронходилатирующим тестом.

Для оценки эффективности противовоспалительной терапии у 114 больных

ХОБЛ проанализирована динамика клиничко-функциональных параметров в 1-й

(через 1 **20** месяц), 2-й (через 6 месяцев), 3-й (через 12 месяцев) контрольных точках

исследования. В зависимости от объема проводимой терапии больные ХОБЛ низкого риска (1-я группа) и высокого риска (2-я группа) - разделены на 2 подгруппы: подгруппа А - больные, которым к бронхолитической терапии дополнительно назначен рофлумиласт перорально по 500 мкг ежедневно (1А и 2А); подгруппа Б - больные, получающие бронхолитические препараты согласно предпочтительной схемы лечения ХОБЛ GOLD, 2013, 2016 (1Б и 2 Б).

Контрольный осмотр больных в 1-й контрольной точке исследования показал

78

существенное уменьшение клинических проявлений заболевания вне зависимости от назначенной фармакологической схемы и степени риска ( табл.16).

Таблица 16

Динамика основных клинических и функциональных параметров у больных

ХОБЛ через 1 месяц на фоне **2** применяемой терапии (M±95%ДИ)

Примечание: \*-<0,05, \*\*<0,01 – достоверность в сравнении с исходными данными;

▲-<0,05 - статистические различия между подгруппами А и Б одной группы.

Как в 1-й, так и во 2-й группах отмечена достоверная регрессия кашля и выделения мокроты (p<0,05). Выраженность одышки стала меньше в обеих группах, однако наибольший % изменений был отмечен у пациентов 1-й группы и составил 20% (p<0,01), вне зависимости от вида назначенной терапии.

Обращают на себя внимание результаты теста CAT, которые показывают, что краткосрочное включение противовоспалительной терапии в лечение ХОБЛ приводит к достоверному снижению влияния заболевания на качество жизни

79

больных. Так, тест CAT в 1А подгруппе снизился на 21,6% (p<0,01), во 2А подгруппе- на 19,1% (p<0,01) и составил, соответственно 8,09[6,87-9,31] и 18,03[16,65-19,40] баллов. Следует отметить, что во 2А подгруппе итоги анкеты были лучше, чем во 2Б подгруппе на **8,5 %** (p<0,05).

Встречаются исследования, изучающие влияние рофлумиласта на легочную

функцию у больных ХОБЛ только тяжелого **20** и крайне тяжелого течения,

классифицируемых на основании спирометрических показателей, но не распределяющих больных в зависимости от категорий риска обострений [96].

Протокол представленного нами исследования включал проведение спирометрии в каждой точке наблюдения больных ХОБЛ низкого и высокого риска в зависимости от проводимой терапии. Через 1 месяц лечения выявлено улучшение значений ОФВ1 во всех подгруппах (рис.16).

Примечание:\*- статистическая достоверность между показателем до и после лечения (\*-

p<0,05).

Рисунок 16. Динамика ОФВ1 у больных ХОБЛ с низким и высоким риском на фоне краткосрочной терапии.

Наибольшие изменения показателя в ответ на терапию отмечен у пациентов категории ХОБЛ низкого риска.

80

Так, в 1А подгруппе значения ОФВ1 в сравнении с исходными данными улучшились на 9,5% (p<0,05), что было на 7,1% ниже, чем в подгруппе 1Б (p>0,05) и составило 67,26[64,03-70,49]% от должного. В 2А подгруппе также отмечено повышение ОФВ1 на 9,9% (p<0,05) и было равным 47,34[44,94-49,74] % от должного. Соотношение ОФВ1/ФЖЕЛ как в 1-й, так и во 2-й группах изменилось незначительно.

Полученные данные свидетельствуют об улучшении бронхиальной проходимости на фоне краткосрочного включения в терапию рофлумиласта. При этом прирост показателей в подгруппе А не имел статистических различий в сравнении с подгруппой Б, как в 1-й, так и во 2-й группах.

На фоне долгосрочной терапии через 6 и 12 месяцев отмечена более существенная регрессия респираторных симптомов, чем через 1 месяц лечения (табл. 17) и наиболее выраженная положительная динамика клинической картины заболевания отмечена при лечении рофлумиластом в составе комплексной терапии более 6 месяцев.

Так внутригрупповой анализ изменений клинических параметров показал, что во 2-й контрольной точке исследования как в 1-й, так во 2-й группе имеются достоверные различия интенсивности всех респираторных симптомов между подгруппами А и Б.

Наиболее показательными параметрами, отражающим влияние лечения на состояние больных, стали выраженность одышки и оценочный тест САТ. Через 6 месяцев лечения в подгруппе 1А одышка была менее выраженная, чем в подгруппе 1Б на 24,8% (0,91[0,71-1,10] и 1,21[0,99-1,44] баллов, соответственно, p<0,01). Больных 2А подгруппы на 16% реже беспокоила одышка, чем больных подгруппы 2Б (p<0,01). Итоги вопросника САТ в подгруппе с применением рофлумиласта были ниже, чем в подгруппе, получающей стандартную терапию на 24,5% (p<0,01), и составили 15,47[13,47-17,47] и 20,48[18,88-22,08] баллов, соответственно.

Таблица 17

Выраженность основных клиничко-функциональных симптомов у больных

81

ХОБЛ через 6 и 12 месяцев лечения (M±95%ДИ)

Примечание: \*-<0,05, \*\*<0,01 – достоверность в сравнении с предыдущей контрольной точкой; ▲-<0,05, ▲▲-<0,01 - статистические различия между подгруппами А и Б одной группы.

Спирометрическое исследование через 6 месяцев показало дальнейшее увеличение ОФВ1 у больных ХОБЛ категории низкого риска в сравнении с исходными данными (табл.17, рис.17).

82

Примечание: \*- достоверность различий показателя до и после лечения в подгруппе (\*- p<0,05, \*\*- p<0,05).

Рисунок 17. Динамика ОФВ1 у больных ХОБЛ на фоне лечения в зависимости от фенотипа и схемы лечения.

Так, в подгруппе 1А показатель увеличился в сравнении с 1-й контрольной точкой на 11,8% (p<0,05) и составил 76,24[70,49-79,30]% от должного, при этом соотношение ОФВ1/ФЖЕЛ существенно не изменилось (64,49[60,93-67,07] % от должного). Также выявлено, что через 6 месяцев лечения ОФВ1 в 1А подгруппе был выше, чем в 1Б подгруппе на 11,7% (p<0,05).

Во 2-й контрольной точке во 2А подгруппе ОФВ1 был достоверно выше

исходного значения (49,39[45,90-52,87] % от должного,  $p < 0,05$ ), в то время как во 2Б подгруппе отмечено снижение показателя на 5,5% ( $p > 0,05$ ). Между тем, отношение ОФВ1/ФЖЕЛ в подгруппах А и Б 2-й группы существенных различий не имело (57,01[52,69-60,16] и 54,41[50,09-56,73]% от должного, соответственно). Изучая результаты спирометрического исследования в 3-й контрольной точке (рис. 15) отмечено, что в 1-й группе ОФВ1 (% от должного) в сравнении со 2-й контрольной точкой практически не изменился, однако он оставался достоверно выше исходных значений. Разница между подгруппами А и Б составила 11,4% % от должного

83

( $p < 0,05$ ).

Во 2А подгруппе ОФВ1 остался практически на прежнем уровне, что было лучше на 12,5%, чем во 2Б подгруппе ( $p < 0,05$ ) и составил 48,72[46,30-52,15] и 43,65[39,95-45,34] % от должного.

При сравнении ОФВ1 в 3-й контрольной точке оказалось, что изучаемый показатель в 1А подгруппе был выше, чем во 2А подгруппе на 37,3% ( $p < 0,001$ ). Следует уточнить, что описываемые изменения показателя отмечены не у всех пациентов. В 1А подгруппе повышение ОФВ1 в течение 12 месяцев лечения отмечено у 48,9% больных, у 4(8,9%) больных отмечено снижение ОФВ1, в 42,2% случаев показатель достоверно не изменился; во 2А подгруппе увеличение показателя выявлено у 26,1%, снижение ОФВ1 было отмечено у 31,9% обследуемых лиц, у 42,0% больных ОФВ1 остался на практически на исходном уровне.

Соотношение ОФВ1/ФЖЕЛ в подгруппе 1А было выше, чем в 1Б подгруппе (64,82[58,94-67,69] против 60,02[58,56-62,48] % от должного, при  $p < 0,05$ ). В подгруппе 2А показатель был также больше, чем в подгруппе 2Б (57,34[54,37-58,82] и 53,12[50,69-55,54]% от должного,  $p < 0,05$ ).

Через 12 месяцев наблюдения опрос больных 1-й группы в обеих подгруппах показал, что респираторные симптомы стали более выраженными (табл. 17, рис.18), чем во 2-й контрольной точке. Так, в 1А подгруппе кашель и одышка составили, соответственно, 1,24[0,81-1,29] и 1,15[0,76-1,04] баллов, в 1Б подгруппе 1,35[1,14-1,56] и 1,28[1,08-1,49] баллов. При этом полученные данные были выше исходного уровня.

Следует отметить, что у пациентов подгруппы А, получающих дополнительно патогенетическую противовоспалительную терапию в течение 12 месяцев, респираторные симптомы были достоверно менее выраженными, чем в подгруппе Б.

84

Примечание: \*- достоверность различий показателя между подгруппами ( $*-p < 0,05$ ,  $**-p < 0,05$ ).

Рисунок 18. Выраженность респираторных симптомов через 12 месяцев у больных ХОБЛ 1-й группы в зависимости от проводимой терапии.

Сумма баллов теста САТ увеличилась на 17,2% и 18,2%, соответственно, при этом имелась достоверная разница между результатами анкеты в подгруппе 1А и подгруппе 1Б (8,16 [7,10-9,22] и 10,30[8,66-11,94] баллов,  $p < 0,01$ ).

Похожая положительная тенденция всех изучаемых параметров отмечалась у пациентов 2-й группы. При этом в подгруппе 2А в сравнении с подгруппой 2Б выявлена достоверная статистическая разница.

При сравнении показателей в 3-й контрольной точке в подгруппах 1А и 2А выявлено, что во 2-й группе респираторные симптомы были более выраженными, чем в 1-й группе.

Таким образом, данные нашего исследования свидетельствуют о положительном влиянии долгосрочной комбинированной терапии ХОБЛ с включением противовоспалительного препарата на ФВД. Так, в 48,6% случаев

(у каждого 2-го пациента) ХОБЛ с низким риском лечение приводит к повышению

ОФВ1 на 21,6% в сравнении с исходным уровнем, и у каждого 4-го больного (в 25,8%) ХОБЛ с высоким риском показатель увеличился в среднем на 11,3%.

Баллы

85

Полученные результаты можно объяснить неоднородностью больных в группах, что еще раз подчеркивает важность дифференцированного отбора больных для назначения противовоспалительной терапии с применением рофлумаиаста.

Для уточнения критериев эффективности проводимого лечения для каждого больного нами предложена методика клинического контроля заболевания для пациентов ХОБЛ высокого риска (n=69). Разработанная концепция включала следующие клинические критерии: наличие стабильной стадии заболевания (отсутствие обострений за последние 6 месяцев); невыраженное влияние ХОБЛ на жизнь больного (CAT<10 баллов); отсутствие тяжелой одышки (mMRC< 2 баллов).

При первичном исследовании 91,8% наблюдаемых больных были классифицируемые как неконтролируемые. Пошаговый многомерный регрессионный анализ показал, что за время наблюдения из предложенных прогнозируемых признаков эффективного лечения статистическую значимость сохранили следующие критерии: наличие обострений за последние 6 месяцев (ОШ=0,48; ДИ 0,53-0,76; p<0,01) и итоги теста CAT< 10 баллов (ОШ=1,71; ДИ 1,48-4,23; p<0,05). При сравнении степени клинического контроля лечения ХОБЛ на фоне разных фармакологических схем установлено, что в группе с применением рофлумаиаста доля пациентов, классифицируемая как контролируемая лечением, через 12 месяцев увеличилась до 31,6%, в группе не получавших рофлумаиаст - до 20%.

Таким образом, комплексная терапия больных ХОБЛ с включением современной долгосрочной противовоспалительной терапии рофлумаиастом приводит к значительному улучшению клинко-функциональных параметров в течение у больных ХОБЛ как низкого, так и высокого риска. Наилучшие результаты спирометрии отмечены при ХОБЛ низкого риска через 12 месяцев лечения. У больных ХОБЛ высокого риска включение рофлумаиаста в лечение в течение 12 месяцев приводило к замедлению снижения ОФВ1 в сравнении со стандартной терапией. В качестве эффективных клинических критериев контроля лечения больных ХОБЛ высокого риска нами предложены: тест CAT<10 баллов и

86

отсутствие обострений за последние 6 месяцев, которые могут быть использованы врачами в клинической практике для прогнозирования результатов лечения.

3.4. Долгосрочный прогноз у больных хронической обструктивной болезнью легких с низким и высоким риском

87

Частые обострения заболевания, являются отражением высокой активности процесса, вне зависимости от степени вентиляционных нарушений [133]. Обострения ХОБЛ приводят к ухудшению течения и прогноза заболевания. Известно, что частые обострения являются прогностически значимым фактором снижения качества жизни больных [156]. Процесс восстановления после перенесенного обострения может занимать длительное время, при этом опасность последующих обострений увеличивается с каждым перенесенным эпизодом [239]. Основной целью лечения и реабилитации больных является не только купирование возникшего обострения, но и профилактика возникновения последующих событий.

Для оценки отдаленных клинических исходов лечения с использованием противовоспалительного препарата - рофлумаиаста нами проанализированы ЧОГ и временной промежутков (месяцы) между эпизодами обострений. В таблице 18,

на рисунке 19 показана динамика ЧОГ (раз/год) у больных ХОБЛ разного риска на фоне лечения.

Таблица 18

Сравнительный анализ ЧОГ у больных ХОБЛ

с низким и высоким риском на фоне долгосрочного лечения

Примечание: \*-<0,01, \*\*-<0,001 статистическая достоверность между значениями показателя до и после лечения.

Исходная частота обострений за предыдущий год в 1А и 1Б подгруппах была сопоставимой и составила 1,13[0,98-1,28] и 1,10[0,81-1,19] раз/год; во 2А и 2Б подгруппах также была практически одинаковой- 2,34[2,15-2,56] и 2,35[2,03-2,68]

88  
раз/год. После проведенного лечения с длительным применением рофлумиласта в 1-й группе среднее число обострений за год составило 0,71±0,07 раз/год, во 2-й группе-1,56±0,08 раз/год.

Рисунок 19 Частота обострений у больных ХОБЛ в предыдущем году и через 12 месяцев лечения.

Внутригрупповой анализ показал, что в 1-й группе снижение ЧОГ (раз/год) было на 27,7% более выраженным при применении рофлумиласта, чем при на фоне стандартной терапии (p<0,01). Эпизоды обострений за 12 месяцев лечения отсутствовали у 15 (33,3%) пациентов, их них 11(73,3%) из 1А подгруппы (с<sup>2</sup>=4,01, p<0,05). Для математического выражения эффективности противовоспалительной терапии нами проведены вычисления относительных показателей эффекта лечения. Выявлено, что у больных ХОБЛ категории низкого риска (табл.19) включение рофлумиласта в комплексную терапию пациентов снижает атрибутивный риск развития обострений на 37%, ОР - на 48%, и уменьшает шансы выявить обострение (ОШ=0,19[0,05-0,71], p<0,05). При этом чтобы предотвратить обострение у одного больного ХОБЛ с низким риском необходимо провести курс противовоспалительной терапии ингибитором ФДЭ-4 в течение 12 месяцев 2,7 пациентам.

Таблица 19

89  
Влияние лечения рофлумиластом в течение 12 месяцев на развитие обострений у больных ХОБЛ низкого риска

Относительные показатели эффекта лечения Величина

Атрибутивный риск развития неблагоприятного исхода в 1А подгруппе 0,41

Атрибутивный риск развития неблагоприятного исхода в 1Б подгруппе 0,78

Снижение атрибутивного риска 0,37

ЧБНЛ (число больных, которых необходимо пролечить, чтобы

предотвратить развитие неблагоприятного исхода у одного больного)

2,7

Относительный риск (ОР):

нижняя граница 95% ДИ

верхняя граница 95% ДИ

0,52

0,30

0,90

Снижение ОР 0,48

Шансы развития неблагоприятного исхода в 1А подгруппе 0,69

Шансы развития неблагоприятного исхода в 1Б подгруппе 3,6

Отношение шансов (ОШ)

нижняя граница 95% ДИ

верхняя граница 95% ДИ

0,19

0,05

Примечание: неблагоприятный исход- развитие обострений (1 и более в году); лечение- применение рофлумиласта в течение 12 месяцев.

У больных ХОБЛ с высоким риском также отмечено уменьшение ЧОГ (раз/год) на фоне применяемой терапии в течение 12 месяцев. Включение рофлумиласта в фармакологическую схему больным 2А подгруппы привело к снижению показателя на 18,9% больше, чем при применении традиционного лечения ( $p < 0,05$ ). Также выявлено, что во 2А подгруппе количество лиц, имеющих частые обострения (2 и более за год лечения) оказалось достоверно меньше, чем в 2Б подгруппе ( $\chi^2=4,18$ ,  $p < 0,05$ ).

Как видно из таблицы 20, абсолютный риск развития частых обострений равен 37% у больных, получавших противовоспалительную терапию и 64% у пациентов находящихся на лечении традиционным объемом лечения. Следует отметить, что рофлумиласт приводит к снижению атрибутивного (0,27) и относительного риска (0,57). Показатель ЧБНЛ указывает на то, что одногодичный курс лечения рофлумиластом в составе комбинированной терапии 3,6 больных предупреждает развитие частых обострений у одного пациента ХОБЛ категории высокого риска.

Таблица 20

Влияние длительного применения рофлумиласта на развитие частых

90

обострений у больных ХОБЛ высокого риска

Относительные показатели эффекта лечения Величина

Атрибутивный риск развития неблагоприятного исхода в 2А подгруппе 0,37

АР развития неблагоприятного исхода в 2Б подгруппе 0,64

Снижение атрибутивного риска 0,27

ЧБНЛ 3,6

Относительный риск (ОР)

Нижняя граница 95% ДИ

Верхняя граница 95% ДИ

0,57

0,35

0,93

Снижение ОР 0,43

Шансы развития неблагоприятного исхода в 2А подгруппе 0,58

Шансы развития неблагоприятного исхода в 2Б подгруппе 1,82

Отношение шансов (ОШ)

Нижняя граница 95% ДИ

Верхняя граница 95% ДИ

0,32

0,12

0,86

Примечание: неблагоприятный исход- развитие частых обострений (2 и более эпизодов в год); лечение- применение рофлумиласта в течение 12 месяцев.

В течении ХОБЛ прогностически значимым фактором является не только частота обострений за год, но и временной промежуток между ними (рис.20).

Примечание: символом \*- обозначена достоверность различий между подгруппой 2А и 2Б после лечения.

Рисунок 20. Время до наступления последующего обострения на фоне проводимого долгосрочного лечения у больных ХОБЛ высокого риска.

Нами проведен сравнительный анализ времени до наступления последующего обострения (месяцы) у больных ХОБЛ с высоким риском до и после лечения (3-я контрольная точка). Оказалось, что применение ингибитора

обострения на 32% ( $p < 0,01$ ), что больше, чем в подгруппе с базисным объемом терапии (на 22,4%,  $p < 0,05$ ). Так, через 12 месяцев лечения в подгруппе 2А оно составило  $9,33 \pm 0,59$  месяцев, в подгруппе 2Б -  $7,24 \pm 0,53$  месяцев.

Интересно отметить, что между показателем времени до наступления последующего обострения (месяцы) и активностью маркеров системного воспаления у больных ХОБЛ высокого риска имеются корреляционные взаимосвязи. Так, выявлены отрицательные связи средней силы с СРБ ( $R = -0,33$ ,  $p < 0,01$ ), IL-6 ( $R = -0,34$ ,  $p < 0,01$ ), TNF- $\alpha$  ( $R = -0,32$ ,  $p < 0,01$ ).

Обобщая полученные результаты нашего исследования о влиянии применения рофлумаиаста в составе длительного комплексного лечения на клинико-функциональные параметры, показатели системного воспаления и риск развития обострений в зависимости от фенотипа ХОБЛ, нами была поставлена задача определить критерии отбора пациентов для назначения противовоспалительной терапии, у которых прогнозируется положительный ответ на лечение. Для этого к завершению этапа наблюдения 1-я и 2-я группы были разделены на подгруппы (1.1 и 1.2; 2.1 и 2.2) в зависимости от полученного ответа на проводимую терапию: 1.1 и 2.1 подгруппы - пациенты, у которых терапия была эффективной; 1.2 и 2.2 подгруппы - пациенты, у которых лечение было неэффективным. Эффективность лечения оценивалась в баллах: есть изменение показателя - 1 балл, нет изменения - 0 баллов.

Критериями эффективности лечения у больных ХОБЛ с низким риском были: частота обострений 0 или 1 за год, не требующее госпитализации (1 балл), тест САТ - 10 баллов и ниже (1 балл), одышка по шкале mMRC не более 2-х баллов (1 балл), прирост показателя ОФВ1 на 11% и более (1 балл).

Критериями эффективности лечения у больных ХОБЛ с высоким риском были следующими: частота обострений 0 или не более 2, не требующих госпитализации (1 балл), одышка по шкале mMRC не более 2-х баллов (1 балл), отсутствие снижения ОФВ1 (1 балл). При наборе 4-х баллов лечение

92

расценивалось как эффективное, ниже 4-х баллов - как неэффективное. В основе оценки клинической значимости изменений показателей ФВД лежали рекомендации ATS/ERS по стандартизации легочных функциональных тестов (2005 г.) согласно которым клинически значимым изменением следует считать прирост ОФВ1 на 11% и более (или на 0,33 л) в течение определенного временного промежутка [ ].

В ходе исследования установлено, что <sup>64</sup> лечение с применением рофлумаиаста было эффективно у 13 (40,9%) пациентов 1-й группы и у 22 (57,9%) 2-й группы. В таблице 21 представлена сравнительная характеристика клинико-функциональных параметров и биомаркеров воспаления у больных ХОБЛ низкого риска в зависимости от достигнутого эффекта долгосрочной терапии рофлумаиастом.

В подгруппе 1.1 прирост ОФВ1 (% от должного) составил 12,3% ( $p < 0,05$ ), оценочный тест САТ снизился на 19,6% ( $p < 0,01$ ), выраженность одышки на 19,1% ( $p < 0,01$ ), ЧОГ составила  $0,51 \pm 0,21$  раз/год, что ассоциировалось с более существенным снижением уровня биомаркеров системного воспаления (фибриногена, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ).

Определено, что наибольшие различия между подгруппами 1.1 и 1.2 после лечения определялись в содержании IL-8 ( $p < 0,01$ ), TNF- $\alpha$  ( $p < 0,01$ ) и итогами теста САТ ( $p < 0,001$ ).

Таблица 21

Сравнительная характеристика изучаемых параметров у больных ХОБЛ <sup>2</sup> низкого риска в зависимости от достигнутого эффекта долгосрочной терапии рофлумаиастом ( $M \pm SD$ )

93

Примечание: \* - статистическая достоверность в подгруппах до и после проведенного

лечения (\*-  $p < 0,05$ , \*\*-  $p < 0,01$ , \*\*\*-  $p < 0,01$ );  $p$ - критерий достоверности различий между исходными показателями 1.1. и 1.2. подгрупп.

Как видно из таблицы 22 у больных ХОБЛ 4 с высоким риском в подгруппе 2.1

процент прироста ОФВ1 составил 5,4% ( $p > 0,05$ ), в то время как в подгруппе 2Б

отмечалось его падение на 0,9%, снизился тест САТ на 22,1% ( $p < 0,01$ ), ЧОГ на

38,5% ( $p < 0,001$ ), интенсивность одышки по шкале mMRC на 23,2% ( $p < 0,01$ ).

Установлено, что между подгруппами 2.1 и 2.2 после лечения имелась

существенная разница в содержании IL-6 ( $p < 0,01$ ), СРБ ( $p < 0,01$  21) и результатов

теста САТ ( $p < 0,001$ ).

Полученные закономерности позволили разработать дискриминантное

уравнение для прогнозирования эффективности долгосрочного

противовоспалительного лечения с включением рофлумапта в базисную

терапию у больных категории низкого и высокого риска.

Таблица 22

Клинико-функциональная характеристика больных ХОБЛ с высоким

риском и основные показатели воспаления в зависимости от достигнутого

эффекта длительного лечения рофлумапта ( $M \pm SD$ )

94

Примечание: \*- статистическая достоверность в подгруппах до и после проведенного

лечения (\*-  $p < 0,05$ , \*\*-  $p < 0,01$ , \*\*\*-  $p < 0,01$ );  $p$ - статистическая значимость между 2.1. и 2.2.

подгруппами после лечения.

Для больных ХОБЛ с низким риском дискриминантное уравнение выглядит

следующим образом:  $D = 0,56 * (САТ) + 0,58 * (TNF-α) + 0,14 * (IL-8) - 14,3$ , (1)

при  $D < 2,39$  прогнозируется положительный эффект. Вероятность

правильного распознавания случая составляет 92,6%.

Для больных ХОБЛ с высоким риском дискриминантное уравнение

выглядит следующим образом:  $D = 8,44 - 0,20 * (САТ) - 0,39 * (СРБ) - 0,12 * (IL-6)$ , (2)

при  $D > 1,36$  прогнозируется положительный ответ на длительное лечение

рофлумаптом. Вероятность правильности классификации составляет 93,3%.

Полученные правила прогноза эффективности лечения могут служить

вспомогательным инструментом в дифференцированном отборе для назначения

современной противовоспалительной терапии рофлумаптом в зависимости от

риска обострений и решения задач персонализированного подхода к лечению.

Известно, что госпитализация больных ХОБЛ в связи с сердечно-сосудистой

патологией происходит чаще, чем по поводу самого заболевания.

Персистирующее системное воспаление при ХОБЛ приводит к синтезу

провоспалительных цитокинов и СРБ, их высокая концентрация ассоциирована с

гипоксией миокарда, развитием ЭД и усугублением атеросклероза [152].

95

W.V. White, G.E. Cooke и др. (2013) провели анализ данных о безопасности

применения рофлумапта у больных ХОБЛ, и показали, что частота появления

серьезных сердечно-сосудистых осложнений (летальный исход, инфаркт

миокарда, нарушение мозгового кровообращения) в группе больных, получающих

рофлумапт была достоверно реже, чем в группе с плацебо [31].

Принимая во внимание данные о патогенетическом значении избыточной АР

в повышении кардиоваскулярного риска, и полученные нами результаты о влиянии

рофлумапта на выраженность ЭД, у больных ХОБЛ с высоким риском было

интересным изучить частоту появления ишемии миокарда в зависимости от

объема лечения. Длительность наблюдения составила 12 месяцев, ишемия

миокарда регистрировалась с помощью ЭКГ, суточного мониторирования ЭКГ по

Холтеру и проведения нагрузочной пробы на велоэргометре по стандартному

протоколу. Критерием включения в исследование было наличие ХОБЛ высокого

риска (2-я группа), поскольку у этой категории пациентов показатели АР и

системного воспаления были наиболее выраженными. Критерием не включения в



когорту пациентов являлось наличие ишемической болезни сердца. Исходно 2-я группа (n=69) больных была разделена на 2 подгруппы в зависимости от получаемого объема терапии: во 2А подгруппу (n=31) включены пациенты, которые дополнительно принимали рофлумиласт в течение 12 месяцев, во 2Б подгруппу (n=38) пациенты, которые получали только регулярную бронхолитическую терапию.

В ходе одногодичного мониторинга у 12 человек были зарегистрированы эпизоды ишемии миокарда (17,6%), из них было 3(7,9%) пациента 2А подгруппы и 9 (29%) - 2Б подгруппы (с2=3,94, p<0,05). Нами проведен анализ степени влияния назначенного лечения на частоту появления ишемии миокарда (табл.23).

Таблица 23

Показатели эффективности длительного применения рофлумиласта на частоту эпизодов ишемии миокарда у больных ХОБЛ высокого риска

Показатели Величина

Атрибутивный риск развития неблагоприятного исхода в 2А подгруппе 0,08

Атрибутивный риск развития неблагоприятного исхода во 2Б подгруппе 0,29

96

Снижение атрибутивного риска 0,21

ЧБНЛ 4,7

Относительный риск (ОР)

Нижняя граница 95% ДИ

Верхняя граница 95% ДИ

0,27

0,08

0,92

Снижение ОР 0,73

Шансы развития неблагоприятного исхода в 2А подгруппе 0,09

Шансы развития неблагоприятного исхода в 2Б подгруппе 0,41

Отношение шансов (ОШ)

Нижняя граница 95% ДИ

Верхняя граница 95% ДИ

0,21

0,05

0,86

Примечание: неблагоприятный исход – ишемия миокарда.

Оказалось, что ОР, который определяет силу связи лечения с применением рофлумиласта и частотой ишемии миокарда, составил 0,27[0,08-0,92]. Снижение ОР при применении рофлумиласта составило 0,73. Абсолютный риск был равен

0,08, то есть у больных ХОБЛ категории высокого риска вероятность появления ишемии миокарда при включении в терапию рофлумиласта **4** составляет 8%. В то время, как **64** на фоне применения базисной терапии риск развития ишемии миокарда равен 29%. Шансы появления ишемии миокарда в 2А подгруппе составляют 9%, во 2Б подгруппе- 41%.

Положительное воздействие рофлумиласта на частоту эпизодов ишемии миокарда можно объяснить влиянием препарата на персистирующее системное воспаление и эндотелиальную сосудистую дисфункцию [164,166,189, 235].

Следовательно, длительное применение рофлумиласта у больных ХОБЛ как низкого, так и высокого риска приводит к улучшению долгосрочного прогноза течения заболевания, за счет снижения риска развития обострений и увеличения временного периода между ними. Выявлено, что у больных ХОБЛ категории высокого риска применение ингибитора ФДЭ-4 приводит к снижению риска развития ишемии миокарда, в сравнении со стандартной терапией.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

На сегодняшний день прогнозирование течения ХОБЛ и влияние на него различных схем терапии в зависимости от фенотипа является актуальной темой

исследования для научного мира. Глобальная инициатива (GOLD, 2017) дала новые рекомендации о назначении медикаментозной терапии при стабильном течении ХОБЛ в зависимости от принадлежности пациента категории риска. Они ориентирует врача в выборе той или иной группы препаратов с учетом клинической симптоматики и тяжести заболевания, однако данный подход не учитывает наличие у пациента системных проявлений заболевания и вызывает трудности с выбором стартовой схемы терапии для конкретного больного. Поскольку ключевой патогенетической основой ХОБЛ является воспалительный процесс, актуальным является изучение влияния противовоспалительной терапии на течение заболевания [1]. Ингибиторы ФДЭ-4 обладают высокой противовоспалительной активностью и в соответствии с новыми стандартами могут быть назначены пациентам с крайне тяжелой ХОБЛ с частыми обострениями и бронхитическим фенотипом в качестве дополнительной терапии. Однако целесообразность применения рофлумиласта у пациентов ХОБЛ категории низкого риска, а также его влияние на динамику показателей системного воспаления, клинико-функциональных параметров, ФВД в зависимости от фенотипа заболевания и длительности лечения остается дискуссионным. Учитывая частоту неблагоприятных исходов при ХОБЛ, обусловленных, в том числе, развитием кардиоваскулярных эффектов, представляет большой интерес изучение влияния препарата на выраженность ЭД и риск развития ишемии миокарда у больных ХОБЛ.

С учетом вышеизложенного, целью настоящего исследования было установить влияние противовоспалительной терапии ингибитором ФДЭ-4 рофлумиласта на показатели системного воспаления, артериальной ригидности, ФВД и долгосрочный прогноз при ХОБЛ низкого и высокого риска.

В соответствии с поставленной целью и задачами исследования было проведено комплексное клинико-функциональное обследование 114 больных ХОБЛ [2], разделенных на 2 группы: 45 пациентов категории низкого риска (1-я группа) и 69 пациентов категории высокого риска (2-я группа). Разделение на подгруппы проводилось с учетом назначаемой схемы лечения: в подгруппе А

дополнительно к стандартной терапии назначался рофлумиласт по 500 мкг 1 раз в сутки перорально, в подгруппе Б схема лечения включала только стандартную терапию в соответствии с рекомендациями международных и федеральных документов. Контрольную группу составили 20 здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту с больными [58] ХОБЛ, не имеющие сопутствующие заболевания в стадии обострения.

Исследование носило проспективный характер. Первичное обследование проведено в условиях пульмонологического стационара, дальнейшее наблюдение было периодическим на амбулаторно-поликлиническом этапе и имело следующие контрольные точки: 1-я - через 1 месяц; 2-я - через 6 месяцев; 3-я - через 12 месяцев терапии. Комплексная оценка активности системного воспаления (лейкоциты, фибриноген, СРБ, провоспалительные цитокины IL-6,8, TNF- $\alpha$ ), выраженности ЭД (параметры AP, сыровоточное содержание ЭТ-1, Гц, ФВ), клинической симптоматики и спирометрических показателей позволило уточнить особенности клинико-функционального течения ХОБЛ у больных с низким и высоким риском, изучить эффективность проводимого лечения на всех этапах исследования.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о высокой активности показателей системного воспаления как у больных с низким, так и высоким риском. При этом каждая категория особенностей активной продукции маркеров воспаления. Так, для больных ХОБЛ с низким риском был характерен высокий уровень IL-6,8, которые инициируют иммунный ответ и регулируют

длительность и интенсивность воспаления [79], чего не отмечено у больных ХОБЛ с высоким риском, что можно объяснить снижением активности клеточного и гуморального иммунитета и истощением активности макрофагов в условиях хронического воспаления [48,86]. У категории высокого риска отмечена более высокая продукция СРБ ( $p < 0,001$ ), который, как известно, ассоциируется с повышенным риском сердечно-сосудистых событий [28,94,100,164,165]. В нашем исследовании были предприняты попытки к определению предикторов снижения качества жизни больных ХОБЛ (согласно тесту CAT).

99

Методом множественной регрессии доказано, что СРБ и IL-8 являются предикторами снижения качества жизни (по тесту CAT > 10 баллов). Высокий практический интерес имеют результаты лечения рофлумиластом в составе комбинированной терапии ХОБЛ. В нашем исследовании определено, что применение ингибитора ФДЭ-4 в короткосрочном режиме приводит к достоверному снижению показателей системного воспаления (острофазовые белки, провоспалительные цитокины, TNF- $\alpha$ ) у больных ХОБЛ с низким риском 20 .

У пациентов категории высокого риска наибольшие изменения уровня маркеров воспаления (СРБ, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ) достигнуты при лечении в течение 6 месяцев и более. Важно отметить, что в обеих группах показатели системного воспаления не достигли уровня здоровых лиц, что указывает на сохраняющееся персистирующее воспаление, даже на фоне проводимой терапии. Известно, что пациенты ХОБЛ чаще погибают от сопутствующей кардиальной патологии чаще, чем от дыхательной недостаточности [157]. С учетом того, что ЭД является важным патогенетическим этапом формирования внегочных эффектов ХОБЛ, в частности кардиваскулярных, которые, как известно, влияют на течение заболевания и дальнейший его прогноз заболевания [81,113,157], нами были изучены функциональное состояние сосудистого эндотелия, параметры AP в зависимости от категории риска обострений и динамика данных показателей на фоне противовоспалительной терапии рофлумиластом.

В ходе нашего исследования показано, что при ХОБЛ как категории низкого, так и высокого риска, по сравнению со здоровыми лицами 64 СРПВ и индекс сосудистой жесткости (R/L-CAVI) были достоверно выше. При этом 1-я группа больных обладала более высокой СРПВ, чем 2-я. Кроме того, у больных ХОБЛ с низким риском отмечены более низкие значения индексов R/L-CAVI. В литературе встречаются данные, о том, что повышение R-CAVI > 9 ед. свидетельствует о прогрессировании атеросклероза и коррелирует с некоторыми маркерами ЭД [11,152]. С целью уточнения вклада системного воспаления на параметры AP проведен отдельный сравнительный анализ между больными

100

ХОБЛ высокого риска, имеющими R-CAVI > 9 ед. и больными, у которых зарегистрирован R-CAVI < 9 ед. Оказалось, что у первых концентрация биохимических маркеров системного воспаления, а именно СРБ, фибриноген, IL-6, TNF- $\alpha$  была выше. На основании выявленных особенностей с помощью множественной нелинейной логистической регрессии установлено, что при концентрации СРБ > 5 мг/л риск повышения R-CAVI увеличивается в 4 раза (ОШ=4,01,  $p < 0,05$ ).

Для детального анализа состояния стенки сосуда и оценки возможности влияния терапии на проявления ЭД при ХОБЛ, необходимо было оценить его функциональную состоятельность, которую отражают индексы аугментации на центральных и периферических артериях [63,84]. Определено, что у категории низкого риска исходно индексы AI не отличались от уровня здоровых лиц, что свидетельствует о высокой компенсаторной функциональной активности сосудистого эндотелия. В то же время у больных 64 категории высокого риска функция сосудистого эндотелия страдала в большей степени, что свидетельствует

об усугублении изменений геометрии сосудистой стенки на фоне хронического воспаления по мере прогрессирования заболевания.

В настоящее время у больных ХОБЛ методы коррекции ЭД практически не разработаны. Поэтому нами была поставлена задача изучить влияние ингибитора ФДЭ-4 рофлумиласта на показатели AP во взаимосвязи с показателями системного воспаления и биохимическими маркерами ЭД у больных ХОБЛ разных категорий риска с целью снижения риска сосудистых осложнений.

Проведенное нами исследование показало, что **64** длительное включение в комплексную терапию рофлумиласта больным ХОБЛ как высокого, так и низкого риска, приводит к существенному замедлению СРПВ, снижение индексов AI, а также тенденции к снижению R/L-CAVI в 1-й и 2-й группах, что ассоциировалось со снижением содержания маркеров системного воспаления (СРБ, фибриноген, IL-6, 8, TNF-α).

С целью изучения влияния рофлумиласта в составе комплексной терапии на биохимические маркеры ЭД при ХОБЛ низкого и высокого риска была изучена

101

динамика уровня вазоконстриктора ЭТ-1, Гц и ФВ, обладающего гемостатическими свойствами. Выявлено, что исходный уровень изучаемых показателей у больных был существенно выше нормальных значений. При этом концентрация ЭТ-1 при ХОБЛ низкого риска была выше в два раза, а при высоком риске почти в три, чем у здоровых лиц. Сывороточное содержание Гц у обследуемых больных ХОБЛ был выше в 1-й группе на 23,5%, во 2-й на 36,1%, чем в норме. Уровень ФВ также имел тенденцию к повышению в 1-й группе, в то время как во 2-й группе он был достоверно выше нормальных значений.

Для изучения взаимосвязи активности системного воспаления с дисфункцией сосудистого эндотелия проведен корреляционный анализ между изучаемыми показателями. Выявлено, что имеются тесные корреляционные взаимосвязи между уровнем IL-6 и ЭТ-1, Гц; ФВ и СРБ. Установлена ассоциация между параметрами AP, ЭД и маркерами воспаления, так СРПВ наиболее сильно ассоциирована с IL-6, индекс R-CAVI с концентрацией СРБ и ЭТ-1.

Изучая эффективность противовоспалительной терапии рофлумиластом на биомаркеры ЭД, установлено, что назначенная схема лечения как у больных с низким, так и высоким риском в долгосрочном режиме способствовала снижению уровня ЭТ-1, Гц, ФВ. Следует отметить, что данные биомаркеры ЭД в конце периода наблюдения были выше референсных значений. Возможно, это связано с патогенетическим комплексом формирования ЭД при ХОБЛ.

Известно, что персистирующее системное воспаление при ХОБЛ приводит к синтезу провоспалительных цитокинов и СРБ, высокая концентрация которых ассоциирована с гипоксией миокарда, развитием ЭД и усугублением атеросклероза [132].

Принимая во внимание данные о патогенетическом значении избыточной AP в повышении кардиоваскулярного риска, и полученные нами результаты о влиянии рофлумиласта на выраженность ЭД, было интересным изучить частоту появления ишемии миокарда у больных ХОБЛ высокого риска на фоне стандартной терапии и с включением в лечение противовоспалительного препарата.

В ходе 12-месячного мониторинга оказалось, что ОР, который определяет

102

силу связи лечения с применением рофлумиласта и частотой ишемии миокарда, составил 0,27[0,08-0,92]. Снижение ОР при применении ингибитора ФДЭ-4 соответствует 73%. Абсолютный риск был равен 0,08, то есть вероятность появления ишемии миокарда у больных ХОБЛ высокого риска с повышенным кардиоваскулярным риском достигает 8%, в то время как на фоне применения базисной терапии вероятность ишемии миокарда имеется в 29% случаев. Шансы выявления ишемии миокарда при применении противовоспалительной терапии

равны 9%, на фоне проведения базисной терапии - 41%.

Снижение риска развития ишемии миокарда при включении в лечение рофлумиласта в долгосрочном режиме можно объяснить положительным влиянием ингибитора ФДЭ-4 на активность системного воспаления и выраженность ЭД.

Одной из важных задач лечения больных ХОБЛ является улучшение клинического течения, ФВД, качества жизни пациентов и долгосрочного прогноза заболевания и ранняя оценка эффективности ответа на проводимое лечение.

Результаты проведенного комплексного лечения противовоспалительным препаратом рофлумиластом в течение 12 месяцев показали положительное влияние на основные клинико-функциональные параметры ХОБЛ. Так, респираторные жалобы (кашель, мокрота, одышка по шкале mMRC) и суммарный балл теста САТ существенно уменьшились вне зависимости от фенотипа уже через 1 месяц лечения и были достоверно лучше, чем на фоне стандартной терапии, как у больных ХОБЛ с низким, так и с высоким риском.

Согласно спирометрической классификации ХОБЛ в 1-й группе преобладали пациенты 27 со среднетяжелой степенью бронхиальной обструкции, во 2-й группе большая часть больных имели тяжелую степень обструктивных нарушений.

Изучая результаты спирометрического исследования на фоне длительного лечения рофлумиласта в составе комплексной терапии, отмечено, что в целом у больных ХОБЛ как категории низкого, так и высокого риска включение и-ФДЭ-4 в схему лечения способствует улучшению ФВД. Так, у пациентов с низким риском обострений отмечен прирост показателя ОФВ1 (% от должного) в среднем по

103

группе на 21,6% в сравнении с исходными значениями. При этом описываемая динамика показателя отмечена у каждого 2-го респондента (48,9%). У 4(8,9%) больных отмечено снижение ОФВ1, в 42,2% случаев показатель достоверно не изменился. У больных категории высокого риска прирост показателя, в среднем по группе, составил 11,5% в сравнении с исходными значениями и был отмечен у 18 больных (26,1%), снижение ОФВ1 отмечено у 22(31,9%) больных, у 29(42,0%) человек показатель ОФВ1 достоверно не изменился. Соотношение ОФВ1/ФЖЕЛ в обеих группах на фоне лечения существенно не изменилось. Улучшение ФВД объясняется непрямым бронхолитическим действием рофлумиласта, за счет подавления воспалительного процесса [201].

Обострения ХОБЛ резко ухудшают состояние больного и приводят к прогрессированию заболеванию [6,184]. Установлено, что после проведенного лечения с применением рофлумиласта у категории низкого риска ЧОГ за год лечения достоверно снизилась, при этом отмечено снижение как атрибутивного, так и относительного риска развития обострений и уменьшение шансов выявления обострений.

У больных ХОБЛ с высоким риском также отмечено уменьшение ЧОГ (раз/год) на фоне применяемой терапии в течение 12 месяцев. Абсолютный риск развития частых обострений у больных, получавших противовоспалительную терапию рофлумиластом был ниже на 27%, ОР- на 57% чем, у больных находящихся на лечении традиционным объемом лечения. Проанализировав временной промежуток между обострениями, оказалось, что применение ингибитора ФДЭ-4 в течение 12 месяцев достоверно удлиняет время до последующего обострения. Интересно отметить, что между показателем времени до наступления последующего обострения и активностью маркеров системного воспаления у больных ХОБЛ высокого риска обнаружены обратные корреляционные взаимосвязи.

Таким образом, полученные данные в ходе исследования показали, что ответ на проводимую терапию неоднозначный, это может быть связано с сочетанием различных клинических фенотипов заболевания. Поэтому в клинической практике 20

очень важно провести отбор пациентов на предполагаемую терапию до начала

лечения. 20

С учетом полученных данных, используя дискриминантный аппарат, предложены способы прогнозирования эффективности лечения с применением рофлумастиа в течение 12 месяцев для каждой категории риска.

Для больных ХОБЛ с низким риском математическая формула выглядит следующим образом:

$D = 0,56 * (CAT) + 0,58 * (TNF-\alpha) + 0,14 * (IL-8) - 14,3$ , при  $D < 2,39$  прогнозируется положительный эффект.

Для больных ХОБЛ с высоким риском:

$D = 8,44 - 0,20 * (CAT) - 0,39 * (СРБ) - 0,12 * (IL-6)$ , при  $D > 1,36$  прогнозируется положительный ответ на длительное лечение рофлумастиа. Полученные модели созданы как вспомогательный инструмент в дифференцированном отборе больных для назначения противовоспалительной терапии.

Таким образом, в нашем исследовании установлено положительное влияние ингибитора ФДЭ-4 рофлумастиа в составе комбинированной терапии на активность показателей системного воспаления, ЭД, ФВД, респираторную симптоматику, качество жизни больных и долгосрочный прогноз ХОБЛ категории низкого и высокого риска, что значительно дополняет и расширяет современные представления о возможностях противовоспалительной терапии.

Выводы

1. Включение противовоспалительного препарата рофлумастиа в краткосрочном режиме в комплексную терапию больных ХОБЛ низкого риска обеспечивает выраженное снижение активности системного воспаления, что сопровождается снижением уровня провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8,

105

TNF- $\alpha$ ), СРБ, фибриногена.

2. У больных ХОБЛ высокого риска наибольшая положительная динамика маркеров системного воспаления (IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ), СРБ была достигнута с использованием противовоспалительной терапии рофлумастиа в долгосрочном режиме (6 месяцев и более).

3. Эндотелиальная сосудистая дисфункция более выражена у больных ХОБЛ высокого риска, что сопровождалось более значительными изменениями показателей СРПВ, САVI, индекса AI, а также биохимических маркеров функциональной активности эндотелия (ЭТ-1, Гц, ФВ), по сравнению с ХОБЛ низкого риска. Включение рофлумастиа в комплексную терапию обеспечивает улучшение показателей ЭД, что сопровождается уменьшением частоты эпизодов ишемии миокарда.

4. Кратковременное включение в комплексную терапию больных ХОБЛ рофлумастиа приводит к уменьшению респираторных симптомов, к улучшению качества жизни 15 по результатам теста САТ у больных как низкого, так и высокого риска.

5. Показатели функции внешнего дыхания на фоне долгосрочной противовоспалительной терапии характеризовались при ХОБЛ с низким риском у 48,9% больных повышением ОФВ1 на 21,6% по сравнению с исходными 64 данными 64 и в 8,9% снижением показателя; у больных с высоким риском в 25,8% случаев отмечалось повышение ОФВ1 в среднем на 11,3% и в 31,6% случаев снижение показателя.

6. Использование пролонгированного 12-месячного курса лечения рофлумастиа в составе комбинированной терапии у больных ХОБЛ как низкого, так и высокого риска улучшает долгосрочный прогноз, что сопровождается снижением числа обострений и удлинением времени между их наступлением.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больным ХОБЛ с низким риском, имеющим высокие показатели активности системного воспаления и признаки ЭД, для улучшения клинико-функциональных показателей заболевания, снижения риска развития обострений целесообразно назначать комбинированное лечение с применением рофлумапта в течение 1 месяца и более по 500 мкг ежедневно.

2. В комплексное лечение больных ХОБЛ высокого риска для улучшения клинического течения, улучшения ФВД, снижения риска частых обострений с удлинением временного периода между ними рекомендуется назначать рофлумапт по 500 мкг ежедневно в течение 6 месяцев и более.

3. Для прогнозирования эффективности долгосрочного (в течение 12 месяцев) лечения с включением рофлумапта в базисную терапию у больных ХОБЛ можно использовать следующие дискриминантные уравнения:

- для больных ХОБЛ низкого риска  $D=0,56*(CAT)+0,58*(TNF-\alpha)+0,14*(IL-8)-14,3$ , при  $D<2,39$  прогнозируется положительный эффект на 12-ти месячное лечение рофлумаптом.

- для больных ХОБЛ высокого риска:  $D=8,44-0,20*(CAT)-0,39*(CRP)-0,12*(IL-6)$ , при  $D>1,36$  прогнозируется положительный ответ на длительное лечение рофлумаптом.

4. С целью уменьшения риска развития эпизодов ишемии миокарда больным ХОБЛ категории высокого риска в комплексное лечение рационально включать рофлумапт по 500 мкг ежедневно в течение 12 месяцев.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время одной из актуальных проблем лечения больных ХОБЛ является персонализированный подход и ранний отбор пациентов.

Эффективность 27 лечебных мероприятий, направленных на улучшение

107

долгосрочного прогноза заболевания во многом зависит от возможностей противовоспалительной терапии. В настоящее время в России 64 зарегистрирован представитель ингибиторов ФДЭ-4- рофлумапт с доказанным противовоспалительным эффектом, небольшим перечнем нежелательных реакций и хорошей переносимостью. Однако некоторые аспекты положительного влияния препарата изучены недостаточно. На сегодняшний день практически не встречаются работы, изучающие долгосрочный прогноз у больных ХОБЛ категории низкого риска и возможности прогнозирования эффективного ответа на проводимое лечение как у категории низкого, так и высокого риска. Кроме того, нет данных о влиянии селективного ингибитора ФДЭ-4 на ЭД и риск развития сердечно-сосудистых событий у больных ХОБЛ с низким и высоким риском.

В настоящем исследовании изучено влияние противовоспалительной терапии на долгосрочный прогноз и течение ХОБЛ 2 различного риска. Установлено, что долгосрочное комплексное лечение с применением рофлумапта имеет ряд преимуществ перед базисной терапией: существенно влияет на респираторную симптоматику, ФВД, маркеры ЭД, повышает качество жизни больных. Это позволяет рекомендовать включение данного препарата в лечебные схемы пациентов 13 ХОБЛ категории как высокого, так и низкого риска.

Перспективным является изучение возможности влияния рофлумапта на течение и прогноз коморбидной ХОБЛ.

#### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АР артериальная ригидность

ВФЛ вентиляционная функция легких

ГКС глюкокортикостероид

Гц гомоцистеин

ДИ доверительный интервал

и-ГКС ингаляционный глюкокортикостероид

ИФА иммуноферментный анализ

ОР относительный риск

108

ОФВ1 объем форсированного выдоха за 1 секунду

ОШ отношение шансов

ПСВ пиковая скорость выдоха

СРБ с-реактивный белок

СРПВ скорость распространения пульсовой волны

ФВ фактор Виллебранда

ФВД функция внешнего дыхания **1**

ФДЭ-4 фосфодиэстераза-4

ФЖЕЛ форсированная жизненная емкость легких **43**

ХОБЛ хроническая обструктивная болезнь легких

ЧБНЛ число больных, которых необходимо лечить определенным

методом в течение определенного времени, для достижения

определенного эффекта **27**

ЧОГ частота обострений за год

ЧСС частота сердечных сокращений

ЭД эндотелиальная дисфункция

ЭТ-1 эндотелин-1

AI индекс аугментации

С- **43** AI индекс аугментации аорты **43**

CAT COPD Assessment Test- оценочный тест хронической

обструктивной болезни легких **43**

CAVI cardio- ankle vascular index- **43** сердечно-лодыжечный

сосудистый индекс

CRP C-reactive protein- C- реактивный белок **43**

GOLD global initiative for chronic obstructive lung disease-

Глобальная инициатива по хронической обструктивной

болезни легких **3**

IL interleukin- интерлейкин

mMRC modified Medical Research Council- модифицированная шкала

одышки

R-AI индекс аугментации правой плечевой артерии

SpO2 сатурация кислородом крови

TNF- $\alpha$  tumor necrosis factor-  $\alpha$  - фактор некроза опухолей-  $\alpha$

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеев, С.Н. Вопросы безопасности терапии рофлумиластом у пациентов с

ХОБЛ / С.Н. Авдеев // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. -2013. - **9** No1. -

С.2-8.

2. Авдеев, С.Н. Ингибиторы фосфодиэстеразы-4: новые перспективы

противовоспалительной терапии ХОБЛ / С.Н. Авдеев // Фарматека **16** . - 2013. -Т.257,

109

No 4. - С. 101-111.

3. Авдеев, С.Н. Можно ли улучшить прогноз у больных хронической

обструктивной болезнью легких?/ С.Н. Авдеев //

Пульмонология. - 2015. - Т. 25, **12** No 4 **19** . - С. 469-476.

4. Авдеев, **12** С.Н. Определение клинических фенотипов хронической

обструктивной болезни легких новых подход к терапии заболевания / С **44** .Н. Авдеев

// Терапевтический архив. -2011. -Т.83. - **9** No3. -С.66-74.

5. Авдеев, С.Н. Противовоспалительная терапия хронической обструктивной

болезни легких: настоящее и будущее / С.Н. Авдеев // Медицинский совет. -2013. - **8**

No3. - С.6-15.

6. Авдеев, С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких: обострения / С.Н.



Авдеев // Пульмонология. - 2013. - 3 No3. - С.5-19.

7. Айсанов, З.Р. Ингибитор фосфодиэстеразы-4 рофлумиласт в лечении

хронической обструктивной болезни легких / З.Р. Айсанов, Е.Н. Калманова, О.Ю.,

Стулова // 1 Атмосфера. Пульмонология и аллергология. -2011. - 7 No2. - С.2-7.

8. Айсанов, З.Р. Результаты исследования TORCH: новая эпоха в терапии ХОБЛ

/ З.Р. Айсанов, Е.Н. Калманова // Пульмонология. -2007.-No5.-С. 88-93.

9. Айсанов, З.Р. Спирометрия в диагностике и оценке терапии хронической

обструктивной болезни легких в общей врачебной практике/ З.Р. Айсанов, А.В.

Черняк, Е.Н. Калманова // Пульмонология. - 2014. - No 5. - С.101-110.

10. Айсанов, З.Р. Фенотип хронической обструктивной болезни легких с частыми

обострениями и современная противовоспалительная терапия 9 легких / З.Р.

Айсанов, Е.Н. Калманова, О.Ю., Стулова //Пульмонология. - 2013. - 9 No1. - С.68-76.

11. Артериальная ригидность-маркер развития сердечно-сосудистых заболеваний

/ Э.Н. Оттева, Е.В. Клишкова., О.Г. Гарбузова [и др.] // Клиническая медицина. -

2012. -No1. -С.4-12 21 .

12. Архипов, В.В. Клиническая фармакология рофлумиласта / В.В. Архипов //

Пульмонология. - 2012. - No2. - С.90-98.

13. Ахминеева, А.Х. Биохимические маркеры дисфункции эндотелия при

хронической обструктивной болезни легких в сочетании с гипертонической 12

110

болезнью, ишемической болезнью сердца / А.Х. Ахминеева //

Терапевтический архив. - 2014. -Т. 86, No 3. - С. 20-23.

14. Ахминеева, А.Х. Дисфункция эндотелия при хронической обструктивной

болезни легких и бронхиальной астме / А.Х. Ахминеева, О.С. Полунина //

Астраханский медицинский журнал. - 2012. -Том.7, -No3. - С.43-46.

15. Ахминеева, А.Х. Корреляционные взаимосвязи между показателями

системного воспаления и маркерами эндотелиальной дисфункции при

коморбидных состояниях / А.Х. Ахминеева, О.С. Полунина // Сибирский

медицинский журнал. - 2013. - No7. - С 17 ,64-67.

16. Баймаканова, Г.Е. Обострение ХОБЛ: диагностическое и прогностическое

значение биологических маркеров / Г 21 .Е. Баймаканова // Диссертация на соискание

ученой степени доктора 64 3 медицинских наук / ФГУ "Научно-исследовательский

институт пульмонологии". -Москва. -2012. 212с.

17. Будневский, А.В. Биомаркеры как предикторы исходов хронической

обструктивной болезни 27 легких / А.В. 9 Будневский // Молодой ученый. - 2014. -

Т.64, No5. С.125-128.

18. Бутенко, А. В. Гомоцистеин: влияние на биохимические процессы в

организме человека [Электронный ресурс] / А.В. Бутенко // Молодой ученый. -

2016. - No1. -С. 78-82. Дата обращения: 04.08.2018.

19. Васина, Л.В. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры / Л.В.

Васина, Н.Н. Петрищев, Т.Д. Власов // Регионарное кровообращение и

микроциркуляция. -2017. -Том 16, No1(61). С. 4-15.

20. Вёрткин, А. Л. 5 Коморбидность при хронической обструктивной болезни

легких: роль хронического системного воспаления и клинико-фармакологические

ниши рофлумиласта 36 : ч. 1 / А. Л. Верткин, А. С. Скотников, О. М. Губжокова //

Лечащий врач. - 2013. - 1 No 9. - С. 20-24.

21. Вёрткин, А. Л. 5 Коморбидность при хронической обструктивной болезни

легких: роль хронического системного воспаления и клинико-фармакологические

ниши рофлумиласта 36 : ч. 2 / А. Л. Верткин, А. С. Скотников, О. М. Губжокова //

Лечащий врач. - 2013. - 1 No 11. - С. 85.

111

22. Вёрткин, А.Л. Коморбидность / А.Л. Вёрткин, М.А. Румянцев, А.С.

Скотников // Клиническая медицина. -2012. -No10. -С.4-11.

23. Визель, А.А. Рофлумиласт: истина рождается в споре / А.А. Визель, И.Ю.

Визель // Эффективная фармакотерапия. -2013. - 1 №39. -С.10-15.

24. Визель, А.А. Хроническая обструктивная болезнь легких: в поисках оптимального контроля над болезнью 30 / А.А. Визель, И.Ю. Визель // Медицинский совет. -2013. -№11. -С.10-13.
25. Визель, А.А. Хроническая обструктивная болезнь легких: воспаление как ключевая проблема / А.А. Визель, И.Ю. 16 Визель // Практическая медицина. -2009. - 16 №3(35). - С.22-24.
26. Визель, И.Ю. Ретроспективный анализ эффективности ингаляционных глюкокортикостероидов у больных хронической обструктивной болезнью легких 19 / А.А. Визель, И.Ю. Визель, Н.Б. Амиров // Практическая медицина. - 2016. - № 3 (95). - С. 29-32.
27. Гельцер, Б.И. Результаты исследования центрального артериального давления у 25 больных с хронической обструктивной болезнью легких / Б.И. Гельцер, Т.А. Бродская // 25 Терапевт. арх. -2008. -№3. -С.15-20.
28. Генетические и биохимические параллели при сочетании 11 хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца / О.С. 3 Полунина, А.Х. Ахминеева, Л.П. Воронина, И.В. Севостьянова // Сибирский медицинский журнал. - 2013. - Т. 120, № 5. - С. 54-56.
29. Гомоцистеин – предиктор патологических изменений в организме человека / И.И. 3 Мирошниченко, С.Н. Птицына, Н.Н.Кузнецова, Ю.М. 3 Калмыков // Рус. мед. журн. -2009. -№4. -С.224-228.
30. Гомоцистеин и функциональное состояние сосудистого эндотелия при бронхиальной астме / Л.П. Воронина, О.С. Полунина, И.В. Севостьянова [и др.] // Астраханский медицинский журнал. -2013. -Т.8, №2. -С 17 36-39.
31. Григорьева, Н.Ю. Патогенетические особенности формирования сердечно-сосудистого континуума у больных хронической обструктивной болезнью легких. Оптимизация подходов терапии 45 : дис. ...д-ра мед. наук. - Н.Новгород. -2012. - 112 197с.
32. Диагностика и лечение пациентов с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких 35 ( рекомендации российского медицинского общества по артериальной гипертензии и российского респираторного общества 35 / И.Е. Чазова, А.Г. Чучалин, К.А. Зыков, Л.Г. Ратова 35 // Системные гипертензии. - 2013. - Т. 10, № 1. - С.5-34.
33. 17 Диагностическое значение биомаркеров при обострении хронической обструктивной болезни легких / А.В. Будневский, Е.С. Овсянников, А.В. Чернов, Е.С. Дробышева // Пульмонология. - 2014. - № 4. С. 100-104.
34. Диагностическое значение биомаркеров системного воспаления при хронической обструктивной болезни легких / А.В. Будневский, Е.С. Овсянников, А.В. Чернов, Е.С. Дробышева // Клиническая медицина. - 2014 17 . - Т. 92, № 9. - С.16-21.
35. Дисфункция сосудистого эндотелия при артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца (обзор литературы) / Л.Б. Корякина, Ю.И. Пивоваров, Т.Е. Курильская [и др.]// Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. -2013. - 22 No 2-1 (90). -С. 165-170.
36. Дисфункция эндотелия при экспериментальной гипергомоцистеинемии / Н.Н. Цыбиков, Е.В. Фефелова, П.П. Терешков, С.В. Измestьев // Патологическая физиология и экспериментальная терапия 64 . - 2016. - Т.60, №3. - С.42-46.
37. Дремина, Н.Н. Эндотелины в норме и патологии / Н.Н. Дремина, М.Г. Шурыгин, И.А. Шурыгина, // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований 64 . 2016. No 10-2. С. 210-214.
38. Еникеев, О.А. Характер экспрессии цитокинов системного воспаления у больных хронической обструктивной болезнью легких 6 легкой и средней степени тяжести 64 в динамике обострения / О.А. Еникеев // Медицинский вестник

Башкортостана. -2012. -Т.7, No1. -С.43-45.

39. Ефименко, Е.В. Диагностические признаки для вероятностной оценки риска обострений хронической обструктивной болезни легких / Е.В. Ефименко, О.А.

113

Ефремова, Э.М. Ходош // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация 64 . -2016. -Т. 33, 1 No 5 (226). -С. 15-20.

40. Жлоба, А.А. Лабораторная диагностика при гипергомоцистеинемии / А.А.

Жлоба // Клинико-лабораторный консилиум. -2009. -No 1. -С. 49-60.

41. Жлоба, А.А. Лекция. Часть 2. Лабораторная диагностика при гипергомоцистеинемии / А.А.Жлоба // Клинико-лабораторный консилиум. - 2009. -No 2. -С. 64-70.

42. Игнатова, Г.Л. Влияние современной противовоспалительной терапии препаратом Даккас на частоту, тяжелых обострений ХОБЛ, приводящих к госпитализации / Г.Л, Игнатова // Рос. мед. журн. -2014. -No5. -С. 361-365.

43. Игнатова, Г.Л. Выявление распространенности хронической обструктивной болезни легких среди лиц молодого возраста / Г.Л. Игнатова, И.А. Захарова // Пульмонология. -2014. - 3 No 1. -С. 48-51.

44. Игнатова, Г.Л. Эффективность вакцинопрофилактики конъюгированной пневмококковой вакциной у больных хронической обструктивной болезнью легких 2 за 3 года / Г.Л. Игнатова, В.Н.Антонов, О.В. Родионова // Consilium Medicum. - 2016. - Т. 18. No 3. - С. 42-46.

45. Изменения системных воспалительных и гемостатических реакций у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких с сопутствующими хронической сердечной недостаточностью и ожирением / А.Г. 6 Чучалин, И.Я. Цеймах, А.П. Момот [и др.] // Пульмонология. - 2014. - 6 No6. - С.25-32,

46. Интенсивность внутрисосудистого микросвертывания крови при хронической обструктивной болезни легких, атеротромбозе и тромбофилии / Е.А. Шелест, Л.В. Попова, Е.Г. 33 . Шуганов, И.Н. Бокарев // Клиническая медицина. - 2013. - No11. - С.4-7.

47. К патогенезу формирования гомоцистеином дисфункции эндотелия у никотинозависимых лиц / Е.А. Фефелова, С.В. Измestьев, П.П. Терешков [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. - 2013. - No5(140). - С.184-188.

48. Калинина, Е. П. 14 Особенности цитокинового профиля у больных хронической 15

114

обструктивной болезнью легких / Е.П. Калинина, Е.Г. 15 . Лобанова // Мед. иммунология. -2012. -Т.14, No6. - С. 501-506.

49. Каражанова, Л.К. Гипергомоцистеинемия как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний / Л.К. Каражанова, А.С. Жунуспекова // Наука и здравоохранение. -2016. -No4. -С.129-144.

50. Каражанова, Л.К. Современные аспекты комбинированной терапии больных ХОБЛ / Л.К. Каражанова, А.Н. Жумагалиева // Наука и здравоохранение. -2013. - No2. - С. 6-12.

51. Кароли, Н.А. Артериальная ригидность у больных хронической обструктивной болезнью легких / Кароли, Н.А., Долишняя, Г.Р., Ребров 17 , А.П. // Клин. медицина. -2012. -Т. 90, No 9. - С. 38-42.

52. Кароли, Н.А. Особенности суточного профиля артериальной ригидности у больных хронической обструктивной болезнью легких с различной тяжестью процесса и в разные фазы заболевания / Кароли, Н.А., Долишняя, Г.Р., Ребров 50 , А.П.// Фундаментальные исследования. -2013. -No 3-1. - С. 74-78.

53. Кароли, Н.А. Суточные показатели артериальной ригидности у мужчин с различными фенотипами хронической обструктивной болезни легких в сочетании с артериальной гипертензией / Кароли, Н.А., Долишняя, Г.Р., Ребров, А.П. // Клинист. - 2015. - 25 No 1. - С. 37-41.

54. Клинико-лабораторные особенности хронической обструктивной болезни

легких, ассоциированной с дисбактериозом кишечника / Л.В. Круглякова, С.В.

Нарышкина, Л.Г. Нахамчен [и др.] // Бюл. физиологии и патологии дыхания. - 2015. - No 55. - С. 27-34.

55. Клинико-патогенетические аспекты формирования артериальной ригидности и ремоделирования левых отделов сердца при сочетании хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца / М.Г. Мамаева, Е.А. 2 Собко, А.Ю. Крапошина [и др.] // Пульмонология. - 2014. - No5. - С.5-9.

56. Княжеская, Н.П. Ингибиторы фосфодиэстеразы-4- противовоспалительные препараты в лечении ХОБЛ / Н.П. Княжеская // Рос. мед. журн. - 2013. - No29. - С.1460-1464.

115

57. Кривонос, П.С. Функциональные методы исследования легких: Минск., 2009. -240 с.

58. Крысанов, И.С. Сравнительный фармакоэкономический анализ применения рофлумастида в составе комплексной терапии при хронической обструктивной болезни легких / И.С. Крысанов // 1 Пульмонология и аллергология. - 2012. - No2. - С 21 . 37-44.

59. Куваев, В.С. Влияние системного воспаления на функцию эндотелия у курильщиков и пациентов с ХОБЛ I и II стадий / В.С. Куваев // Аспирантский вестник Поволжья. - 2013. - No 5-6. - С. 35-40.

60. Кыткова, О.Ю. Влияние хронической обструктивной болезни легких на качество жизни больных разных возрастных групп / О.Ю. Кыткова, Т.А. Гвозденко // 22 Бюл. физиологии и патологии дыхания. -2015. - 22 No 55. -С. 35-38.

61. Лаптева, Е.А. Системные эффекты хронической обструктивной болезни лёгких на этапах её прогрессирования / Е.А. Лаптева, И.М. Лаптева, О.Н. Харевич // Казанский медицинский журнал. - 2013. - Т. 94, No 5. - С. 605-609 17 .

62. Лещенко, И.В. Хроническая обструктивная болезнь легких: к вопросу о формулировке диагноза и выборе терапии / И.В. Лещенко // Уральский медицинский журнал.-2015. -No1(124). -С.5-11.

63. Макарова, М.А. Артериальная ригидность и эндотелиальная дисфункция у больных 27 хронической обструктивной болезнью легких [Электронный ресурс] / М 4 .А. 8 Макарова, С.Н. Авдеев // Интернет-журнал по функциональной диагностике. -2014. -No26. -С. 3-14.

64. Макарова, М.А. Роль дисфункции эндотелия и ригидности артерий в патогенезе хронической обструктивной болезни легких / М.А. Макарова, С.Н. Авдеев, А.Г. Чучалин // Тер. архив. -2012. - No84 (3). - С.74-80.

65. Мельникова, Ю.С. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней / Ю.С. Мельникова, Т.П. Макарова // Казанский медицинский журнал. -2015. -Т. 96, No 4. -С. 659-665.

66. Многофакторный анализ показателей оптимизации реабилитации больных хронической обструктивной болезнью легких с коморбидными состояниями на 2 116

севере / Э.О. Гирфанова, В.Ф. Ушаков, В.И. Павленко, И.Л. 2 Петрова // Амурский медицинский журнал. -2016. -Т. 1, No 13. - С. 44-48.

67. 21 Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритм принятия клинических 12 решений / З.Р. Айсанов, С.Н. Авдеев, В.В. Архипов [и др.] // Пульмонология. - 2017. -Том.27, 12 No1. - С.13-20.

68. Некоторые показатели иммунной системы при экспериментальной гипергомоцистеинемии / Е.В. Фефелова, П.П. Терешков, А.А. Дутов, Н.Н. Цыбиков // Иммунология. - 2015. - Т. 36, No 5. - С. 280-283.

69. О взаимосвязи микробиоценоза кишечника и воспаления слизистой оболочки бронхов у больных хронической обструктивной болезнью легких / Л.В. Круглякова, С.В. Нарышкина, М.В.Сулима [и др. 17 .] // В сборнике: Системный анализ в медицине (САМ 2016). Материалы X международной научной

конференции. Под общей редакцией В.П. Колосова. - 2016. -С. 136-138.

70. Овчаренко, С.И. К вопросу о диагностике хронической обструктивной

болезни легких / С.И. Овчаренко // Consilium Medicum. -2014. - Т.16, No 12. - С. 17-

26.

71. Овчаренко, С.И. Легочная реабилитация: стратегия при хронической

обструктивной болезни легких / С.И. 33 .Овчаренко, Я.К. Галецкайте, А.А. Долецкий.

// Consilium medicum, 31 болезни органов дыхания, приложение. -2013, -С. 6-10.

72. Овчаренко, С.И. Хроническая обструктивная болезнь легких в сочетании 19 в

артериальной гипертонией: оценка системного воспаления и эндотелиальной

дисфункции / Овчаренко С.И., Нерсесян З.Н. // Пульмонология. - 2015. - No5. -

С.561-565.

73. Овчаренко, С.И. Хроническая обструктивная болезнь легких

/ С.И. Овчаренко, И.В. Лещенко // Руководство 31 для практикующих врачей. под

ред. Чучалина А.Г. - М. Сер. Библиотека врача-специалиста. -2016. 192 с.

74. Овчаренко, С.И.Эволюция глобальной инициативы по хронической

обструктивной болезни легких и новый подход к противовоспалительной терапии

/ С.И. Овчаренко, Я.К. Галецкайте // Лечащий врач. - 2014 44 . - No1. - С.75-81 33

117

75. Оптимизация лечения хронической обструктивной болезни легких 33 : 52 путь к

двойной бронходилатации (заключение совета экспертов Приволжского

Федерального округа России) / Шмелев Е.И., Жестков А.В., Визель А.А. [ и др.] //

Вестник современной клинической медицины. - 2016. - Т. 9, No 3. - С 52 .82-89.

76. Орлов, В.Н. Руководство по электрокардиографии / В.Н. Орлов. -7-е изд.,

испр. - Москва: ООО «Медицинское информационное агентство». -2012. -560с.;

ил.

77. Орлов, М.А. Роль реабилитации в комплексном лечении хронической

обструктивной болезни легких / М.А. Орлов // 1 РМЖ. 2015. С. 1080-1083

78. Орлова А.Я. Жесткость артерий как предиктор сердечно-сосудистых

осложнений при ишемической болезни сердца / А.Я. 11 Орлова // Терапевт. Арх. -

2010. -No 1 -С. 68-73.

79. Особенности секреции про- и противовоспалительных цитокинов у больных

с хронической обструктивной болезнью легких 27 в зависимости от степени тяжести 64

/ Е.Г. Лобанова, В.В. Кнышова, А.В. Юренко, Д.В. Данильчук // Здоровье 24 .

Медицинская экология. Наука. -2014. - No2. - С.56-58/

80. Оценка нутритивного статуса и его коррекция при хронической

обструктивной болезни легких: по материалам: Schols A.M., Ferreira I.M., Franssen

F.M. et al. 3 nutritional assessment and therapy in copd: a european respiratory society

statement. 3 Eur. Respir. J. 2014; 44: 1504-1520. DOI: 10.1183/09031936.00070914 //

Пульмонология. -2016. -Т. 26, No 1. -С. 13-28.

81. Павленко, В.И. Особенности коморбидного течения, прогнозирование и

лечение 26 хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни

сердца / В.И. Павленко, В.П. Колосов, С.В.

Нарышкина // Монография. – Благовещенск. -2014. -260с.

82. Павленко, В.И. Клинико-функциональное течение ХОБЛ в сочетании с ИБС

на фоне комплексной терапии с применением крестора / В.И. Павленко, С.В.

Нарышкина, В.П. Колосов // Бюл. физиологии и патологии дыхания. -2012. -

No.45. С.30-34.

83. Павленко, В.И. Скорость распространения пульсовой волны у больных с 15

118

сопутствующей патологией / В.И. Павленко, С.В. Нарышкина //

Профилактическая медицина. - 2012. - Т.15. No1. С.74-75.

84. Павленко, В.И.Ригидность периферических артерий у больных ХОБЛ в

сочетании и без сочетания с ИБС / В.И. Павленко, С 15 .В. Нарышкина //

Профилактическая и клиническая медицина. Спец. выпуск. -2010. - С.226-228.

85. Перспективы фармакотерапии хронической обструктивной болезни легких:

возможности комбинированных бронходилататоров и место ингаляционных глюкокортикостероидов. Заключение совета экспертов / С.Н. Авдеев, З.Р.

Айсанов, А.С. Белевский [и др.] // Пульмонология. - 2016. - Т. 26, 22 No 1. - С.65-72.

86. Показатели иммунного статуса при хронической обструктивной болезни легких [Электронный ресурс] / Д.А. Атяшкин, Л.Н. Цветикова, Н.В. Лобеева [и др.] // Успехи современного естествознания. - 2015. - No 9-2. -С. 195-197;

URL: <http://natural-sciences.ru/ru/article/view?id=35558>. Дата обращения:

05.08.2018.

87. Полякова, Н.В. Легочная программа реабилитации и рофлумиласт в лечении больных хронической обструктивной болезнью легких с сопутствующей патологией / Н.В. Полякова, А.В. Будневский, С.А. Кожевникова // Молодой ученый. - 2017. -No9(143). - С.149-154.

88. Применение 33 нового противовоспалительного препарата 1 рофлумиласт у больного хронической обструктивной болезнью легких / А.С. 1 Белевский, Г.С. Нуралиева, С.Н.Авдеев, Г.В. Неклюдова // Практическая пульмонология. - 2015. - No2. - С.57-60.

89. Проворотов, В.М. Динамика качества жизни у больных с хронической обструктивной болезнью легких в стадии обострения и сопутствующей ишемической болезнью сердца 26 при применении рофлумиласта / В.М. 2 Проворотов, А.В. Будневский, Е.С. Шишкина // Перспективы науки. - 2017. - No3(90). - С.38-42.

90. Прогностические факторы хронической обструктивной болезни легких с частыми обострениями / Т. А. Уклистая, Г.Т. Гусейнов, Х.М. [и др.]// Астраханский медицинский журнал. - 2012. - Т.7, No.3. -С.114-117.

91. Разумовский, В.И. Артериальная ригидность у пациентов с хронической 26 119

обструктивной легкиx заболеваний в присутствии и в отсутствие ишемической болезни 26 / В. 2 И. Разумовский // Кардиология. - 2013. - No53 (7) -С. 56-61.

92. Роль дисфункции эндотелия, сопряжения гемостатических и системных воспалительных реакций в патогенезе обострения хронической обструктивной болезни легкиx, зависимоx от инфекционного воспаления / И.Я. 9 Цейхман, А.П. Момот, Г.А. Костюченко [и др.] // Терапевт. арх. -2013. - No3. -С. 22.

93. 4 Роль курения в развитии системной вазомоторной дисфункции эндотелия у больных ХОБЛ / О.В. Жила, Н.Л. 1 Шапорова, М.А. Меншутина, В.В. Ачкасова // Земский врач. -2012. - 12 No4. - С. 67-69.

94. Роль системного воспаления у больных хронической обструктивной болезнью легкиx / Г.Г. Прозорова, А. 17 .В. Будневский, Е.С. Овсянников [и др.] // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. - 2017. - No 67. - С. 152-158.

95. Руководство по эксплуатации для 10 версии прибора Сфигмоманометр и сфигмограф VaSera «VS-1000» (Fucuda Densi Co, Ltd. 2007).

96. Савелихина, И.А. Особенности нарушений функции внешнего дыхания у пациентов с хронической обструктивной болезнью легкиx 12 III стадии в процессе комплексного лечения с использованием рофлумиласта / И.А. Савелихина, Н.Н. Островский // Вестник ВГМУ. - 2013. - Том.12, No3. - С.48-56.

97. Саморукова, Е.И. Клинические, противовоспалительные и эндотелийкорректирующие 13 эффекты применения розувастатина у больных хронической обструктивной болезнью легкиx / Е.И. Саморукова // Терапевт. - 2015. -No8. -С.10-16.

98. Синопальников, А.И. Новое в фармакотерапии хронической обструктивной болезни легкиx- предотвращение обострений заболевания (фокус на 14 рофлумиласт) / А.И. Синопальников // Клин. 19 медицина. - 2014. - No2. - С.57-64.

99. Скотников, А.С. Место ХОБЛ в развитии и прогрессировании 22 коморбидности / А.С. Скотников, О.М. Дохова, Е.С. Шульгина / Лечащий врач. - 2015. - No 10. - С.16.

100. Скотников, А.С. Системное воспаление и осложнения "сосудистой" 17

коморбидности у больных ХОБЛ / А.С. Скотников, О.М. Дохова, Е.С. Шульгина //

Арх. внутренней медицины. - 2015. - No 5 (25), - С 17 . 49-54.

101. Сложности прогнозирования течения хобл как вызов современной

клинической пульмонологии / М.А. Карнаушкина, С.В. Федосенко, А.Э. Сазонов

[и др.] // Арх. внутренней медицины. - 2016. - No 4 (30). - С. 14-20.

102. Смертность от болезней органов дыхания в 2014-2015 годах и пути ее

снижения / Т.Н. Биличенко, Е.В. Быстрицкая, А.Г. Чучалин [и др.] //

Пульмонология. - 2016. - Т. 26, No 4. - С. 389-397.

103. Со А.К. Обострение как прогностически неблагоприятный фактор

хронической обструктивной болезни легких / А.К. Со // Пульмонология. -2018. -

28(1). -С. 104-110.

104. Современные методы распознания состояния тромботической готовности

/А.П. 3 Момот, Л.П. Цывкина, И.А. Тараненко [и др.], под 3 науч. ред. А. П. Момота //

Монография. - Барнаул. Издательство Алтайского университета. - 2011. -138с.

105. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной

жесткости в клинической практике / Ю.А. Васюк, С.В. Иванова, Е.Л. Школьник [и

др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика 25 , 2016; 15(2): 4-19.

106. Состояние вазорегулирующей функции эндотелия кожных микрососудов у

больных бронхиальной астмой в различные периоды заболевания / И.В.

Нуржанова, Л.П. Воронина, Е.А. Полунина, Н.А. Гринберг // Сибирский

медицинский журнал. -2010. -No1. -35-36.

107. Состояние нутритивного статуса и опыт его коррекции при хронической

обструктивной болезни легких / В.А. Невзорова, Д.А. Бархатова, Т.А. 31 . Бродская [и

др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. - 2010. - 6 No4. - С.28-32.

108. Старение сосудов: основные признаки и механизмы / И.Д. Стражеско, Д.У.

Акашева, Е.Н. Дудинская [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. -

2012. -11(4). -С. 93-100.

109. Страновой отчет «Глобальный опрос взрослого населения о потреблении

табака. Российская федерация, 2009». <http://www.who.int/tobacco/surveillance/ru>.

Дата обращения: 11.01.2019.

121

110. Структурно-функциональные изменения крупных периферических сосудов у

больных ХОБЛ / В.В. Гайнитдинова, А.Б. Бакиров, Э.Х. Ахметзянова [и др.] //

Практическая медицина. -2013. -No5(74). -С.56-61.

111. Танченко, О.А. Клинико-функциональные особенности артериальной

ригидности при сочетанной кардиопульмональной патологии (обзор литературы) /

О.А. Танченко, С.В. Нарышкина // Бюл. физиологии и патологии дыхания. - 2018.

- No 67. - С. 83-92.

112. Танченко, О.А. Коморбидность при 24 хронической обструктивной болезни

легких / О.А. Танченко, С.В. Нарышкина // Амурский медицинский журнал. -

2016. - Т 17 . 1., No 13. - С. 87-93.

113. Татаркина, Н.Д. Патогенетические основы коморбидного течения

хронической обструктивной болезни легких и гипертонической болезни / Н.Д.

Татаркина, А.А. 2 Татаркин // Здоровье. Медицинская экология. Наука. - 2013. -

No1(51). - С.33-37.

114. Типовые формы дисфункции эндотелия / Н.Н. Петрищев, Л.В. Васина, Т.Д.

Власов [и др.] // Клинико-лабораторный консилиум.-2007 No18. С.31-35.

115. Уровень цитокинов в плазме крови некурящих и курящих пациентов с 24

хронической обструктивной болезнью легких / А.Г. Кадушкин, А.Д. Таганович,

Л.В. Картун [и др.] // Пульмонология 21 . -2013. -No 6. -С. 27-32.

116. Ушкалова, Е.А. Поддерживающая терапия хронической обструктивной

болезни легких / Е.А.Ушкалова // Фарматека. - 2016. - No 4 (317). - С. 8-13.

117. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств

(формулярная система). 11 Издание 18-е, переработанное и дополненное / под редакцией А.Г. Чучалина // Учебное пособие. - Том. Выпуск XVIII. - Сер. Библиотека Российского национального конгресса "Человек и лекарство". - М. - 2017. -848с.

118. 4 Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких / А.Г. Чучалин, З.Р. Айсанов, С.Н.

Авдеев [и др.] // РМЖ. - 2014. - 5 No5. - С.331-346.

119. Федеральные клинические рекомендации. 5 Хроническая обструктивная  
122

болезнь легких [Электронный ресурс] / 8 Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р.

[и др.] // Российское Респираторное Общество. 2018. 76с. 1

<http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/>. Дата обращения 6.08.2018.

120. Хроническая обструктивная болезнь легких 24 / Шмелев Е.И. // Пульмонология:

Нац. Руководство, под ред. Чучалин А.Г. М: ГЭОТАР-Медиа. -2009. - С.303-360.

121. Хроническая обструктивная болезнь легких с легочной гипертензией:

особенности течения, связь с системным воспалением / В.В. Гайнитдинова, С.Н.

Авдеев, Л.А. Шарифудинова, Д.У. Аллабердина // Современные проблемы науки

и образования. -2015. - 12 No 2. -С. 52.

122. Цыбиков, Н.Н. Роль гомоцистеина в патологии человека / Н.Н. Цыбиков,

Н.М. Цыбикова // Успехи современной биологии. - 2007. -No 127(5). - С.471-82.

123. Частота встречаемости отдельных фенотипов хронической обструктивной

болезни легких в российской федерации, их характеристики и подходы к лечению

/ В.В. Архипов, Д.Е. Архипова, Е.Ю. Стукалина, А.А. Лазарев // Практическая

пульмонология. -2016. -No 3. -С. 20-25.

124. Черняев, А.Л. Патологическая анатомия легких / А.Л. Черняев, М.В.

Самсонова // Атлас. 2-е изд., испр. и доп. серия монографий Российского

респираторного общества. гл.ред.серии Чучалин А.Г. М.: Атмосфера. - 2011. -

С.112, 12 ил.

125. Черняев, А.Л. Варианты хронической обструктивной болезни легких с

позиции патологоанатома / А.Л. Черняев, М.В. Самсонова // Пульмонология. -

2013. - 12 No 3. - С.93-96.

126. Чучалин, А.Г. Оценка распространенности респираторных симптомов и

возможности скрининга спирометрии в диагностике хронических легочных

заболеваний / А.Г. Чучалин // 9 Пульмонология. -2010. - 9 No 2. -С. 56-61.

127. Чучалин, А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие

заболевания / А.Г. Чучалин // 29 Тер. Арх. -2013. - Т. 85, No 8. -С.43-48.

128. Шевцова, В.И. Раннее выявление хронической обструктивной болезни легких

- вектор на биомаркеры / В.И. Шевцова, А.А. Зуйкова, А.Н. Пашков // Арх. 17

123

внутренней медицины. - 2016. - No 4 (30). - С. 47-52 17 .

129. 15 Шмелев, Е.И. Современные возможности противовоспалительной терапии в

пульмонологии / Е.И. Шмелев, Шмелева Н.Н. // Врач. - 2012. - 9 No2. - С.1-8.

130. Эффективность дополнительной противовоспалительной терапии

эреспалом при хроническом обструктивном и необструктивном бронхите / Л.И.

Волкова, А.А. Будкова, Н.Н. Филонова [и др.] // Терапевтический архив. -2004. -

Т.76. -No8. -С.51-56.

131. A pooled analysis of FEV 1 decline in COPD patients randomized to inhaled

corticosteroids or placebo / J.B. Soriano, D.D., X. Zhang [Sin et al.] // Chest. -2007. -

V.131. No 3 13 . -P.682-689.

132. A review of national guidelines for management of COPD in Europe / M.

Miravittles, C. Vogelmeier, N. Roche [ et al.] // Eur. Respir 7 J. -2016. -N.47(2). -P. 625-

637.

133. Acute exacerbations of COPD: risk factors for failure and relapse / M. Mantero, P.



Rogliani, M. Di Pasquale [et al.] // Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. - 2017. -N. 2 12. -

P. 14 2687-2693.

134. Airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease ( 16 COPD): a 16 true paradox / M.S. Eapen, S. Myers, E.H. Walters, S.S. Sohal // Expert Rev. Respir. Med. - 2017. -N. 11(10). -P. 827-839.

135. Almagro, P. Helping COPD patients change health behavior in order to improve their quality of life / P. Almagro, A. Castro // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. - 2013. - N.8. -P. 335-345.

136. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing 4 procainin-guidance with standard therapy. Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, et al. Chest 7 2007;131:9-19.

137. Arterial stiffness and osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease / R .Sabit, C.E. Bolton, P.H. Edwards [et al.] // 25 Am. J. Respir. Crit. 3 Care Med. -2007. - V.175,No12. -P.1259-65.

138. 2 Arterial stiffness in patients with COPD: the role of systemic inflammation and the effects of pulmonary rehabilitation / L.E. Vanfleteren, M.A. Spruit, M.T. Groenen [et 5 124

al.] // Eur Respir J. - 2014. - 5 No. 43(5). -P.1306-1315.

139. 19 Arterial stiffness is independently associated with emphysema severity in patients with chronic obstructive pulmonary disease / D.A. McAllister, J.D. Maclay, N.L. Mills, et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med 3 . - 2007. -N.176(12). -P.1208-1214.

140. Aryal, S. COPD and gender differences: an update / S. Aryal, E. Diaz-Guzman, D.M. Mannino // Transl. Res. - 2013.-N.162(4). -P. 208-218.

141. Assessment of arterial stiffness in chronic obstructive pulmonary disease 11 by a novel method: cardio-ankle vascular index / A.C. Aykan, T. Gökdeniz, F. Boyacı [et al.] // Herz. - 2014. -N. 39(7). - P. 822-827.

142. Association between airflow limitation severity and arterial stiffness as determined by the brachial-ankle pulse wave velocity: a cross-sectional study/ M. Oda, H. Omori, A. [et al.] // Intern Med. -2015. -N.54(20). - P. 2569-2575.

143. Association of anxiety and depression with pulmonary-specific symptoms in chronic obstructive pulmonary disease / T 19 . Doyle, S. Palmer, J. Johnson [et al.] // Int. J. Psychiatry. Med. - 2013. - N. 45(2). -P.189-202.

144. B cells in chronic obstructive pulmonary disease: moving to center stage / F. Polverino, L.J. Seys, K.R. Bracke [ et al.] // Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. -2016. -7 No.311(4). L.687-L695.

145. Barbera, JA. Chronic obstructive pulmonary disease: a disease of the endothelium? / J.A. Barbera // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 2013. - N.188 (1). - P. 4 5-7.

146. Barnes, P.J. New anti-inflammatory targets for chronic obstructive pulmonary disease/ P.J. Barnes // Nat 13 . Rev. Drug Discov. - 2013. -N. 12(7). -P. 543-559.

147. Barnes, P.J. COPD: inflammatory mechanisms and systemic consequences\ P.J. Barnes // Eur. Respir. Monogr. -2013. -N.59. -P. 13-27.

148. Beghe, B. Phosphodiesterase-4 inhibitor therapy for lung diseases / B .Beghè, K.F. Rabe, L.M. Fabbri // Am. 5 J. Respir. Crit. Care Med. - 2013. -N. 188(3). -P. 271-278.

149. Bhatt, S.P. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease / S 19 .P. Bhatt 5 , M.T. Dransfield // Transl. Res. - 2013. -N. 162(4) -P. 237-251.

150. British Thoracic Society guideline on 2 pulmonary rehabilitation in adults / C.E. Bolton, E.F. Bevan-Smith, J.D. Blakey [et al.] // Thorax. -2013 - S.2 -P.30.

125

151. Cardiovascular safety in patients receiving roflumilast for the treatment of COPD / W.B. White, G.E. Cooke, P.R. Kowey [et al.] // Chest. - 2013. - 8 No.144(3). -P. 758-765.

152. Carotid artery intimal-medial wall thickening and plasma homocyst(e)line in asymptomatic adults: the Atherosclerosis Risk in Communities study / M.R. Malinow, J. Nieto, M. Szklo [et al.]// Circulation. -1993. Vol. 87. P.1107-1113.

153. Chapman, K.R. Efficacy and safety of roflumilast in patients with chronic

obstructive pulmonary disease (18 COPD) 7 concomitantly treated with tiotropium or salmeterol / K.R. Chapman, K.F. Rabe // Prim.Care. Respir.J. -2010. -19.A12.

154. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation / A.G. Chuchalin, N. Khaltaev, N.S. Antonov [et al.] // 3 Intern. J. COPD. - 2014. - N.9. - P.963-974.

155. Clinical and molecular markers in COPD / I. Goncalves, M.J. Guimaraes, M.van Zeller [et al.] // Pulmonology. -2018. -N. 24(4). -P. 250-259.

156. Clinical variables impacting on the estimation of utilities in chronic obstructive pulmonary disease / M. Miravitlles, A. Huerta, M. Valle, [et al.] // Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2015 3 Feb 16;10:367-77.

157. Co-morbidities and 90-day outcomes in hospitalized COPD exacerbations / C.M. Roberts, R.A. Stone, D. Lowe [et al.] COPD. -2011 -No. 8(5). -P.354-361.

158. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease / M 20 Divo, C. Cote, J.P. de Torres [et al.] Am. J. Respir. Crit. Care Med. -2012.- P. 13 186(2) -P.155-161.

159. Comparative study of pulmonary functions and oxidative stress in smokers and non-smokers / S.M. Waseem, M.H. Mobarak, N. Islam, Z. Ahmad // Indian J Physiol Pharmacol. -2012 - No. 56(4). -P.345-52.

160. Considerations and pitfalls in phenotyping and reclassification of chronic obstructive pulmonary disease / J. 14 Bon, S. Liao, G. Tseng, F.C. Sciruba // Transl. Res. - 2013. -N. 162(4). -P. 252-7.

161. COPD immunopathology / G. Caramori, P. Casolari, A. Barczyk [et al.]// Semin Immunopathol. - 2016. - N. 38(4). -P.497-515.

126

162. Cost-effectiveness analysis of roflumilast/tiotropium therapy versus tiotropium monotherapy for treating severe-to-very severe COPD / S.X. Sun, M. Marynchenko, R. Banerjee [et al.] / J. Med. Econ. -2011. -14(6). -P.805-815

163. 20 Cost-effectiveness of roflumilast as an add-on treatment to long-acting bronchodilators in the treatment of COPD associated with chronic bronchitis in the United Kingdom 30 / Y. 18 Samyshkin, R.W. Kotchie, A.C. Mörk [et al.] // Eur J Health Econ. - 2014.-15(1). -P. 69-82.

164. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis / Emerging Risk Factors 4 Collaboration, S. Kaptoge, E. Di Angelantonio [ et al.] // Lancet 11 . -2010. -375. -P. 132-140.

165. C-reactive protein levels, haplotypes, and the risk of incident chronic obstructive pulmonary disease / Y.M. van Durme, K.M. Verhamme, A.J. Aarnoudse, G.R. 16 Van Pottelberge [ et al.] // Am. J. Respir Crit Care Med 5 . - 2009. -V.179(5). -P.375-82.

166. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction / S. Kaptoge, E. 5 Di Angelantonio, L. Pennells [et al.] // N. Engl. J. Med 5 . -2012. - N. 367(14). - P.1310-20.

167. Decramer, M. Mucoactive therapy in COPD / M. 3 Decramer, W. Janssens // Eur Respir Rev 3 . - 2010 . -19(116). -P.134-40.

168. Delzell, J.E. Jr. Common lung conditions: chronic obstructive pulmonary disease / J.E. Delzell // FP Essent. - 2013. -N.409. -P. 13 23-31.

169. ECLIPSE Investigators. Characteristics, stability and outcomes of the 2011 GOLD COPD groups in the ECLIPSE cohort / A. Agusti, L.D. Edwards, B. Celli [et al.] // Eur Respir J. - 2013. - N.42(3). - P.636-46.

170. Effect of Fluticasone Furoate and Vilanterol on Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in 1 Patients with 3 Moderate Airflow Obstruction / F.J. Martinez, J. Vestbo, J.A. Anderson [ et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. -2017. - V.1; 195(7). -P.881-888.

171. 1 Effect of the phosphodiesterase 4 inhibitor roflumilast on glucose metabolism in patients with treatment-naive, newly diagnosed type 2 diabetes mellitus / E.F. Wouters, 1

- D. **1** Bredenbröker, P. Teichmann [ et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. -2012. -V. 97, **1** No.9. -E.1720-1725.
172. Effects of roflumilast, a phosphodiesterase 4 inhibitor, on body composition in chronic obstructive pulmonary disease / E.F.M. Wouters, P. **1** Teichman, M. Brose [ **4** et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. -2010. - **1** No.181. -A.4473.
173. Efficacy of roflumilast in the COPD frequent exacerbator phenotype / J.A. Wedzicha, K.F. **1** Rabe, F.J. Martinez [et al.] // **18** Chest. -2013. -No.143(5). -P.1302-1311.
174. Endothelial dysfunction: a position paper of the israel heart society / M. Shechter, O. Amir, A. Lerman [et al.] // Harefuah. - 2018. -No.157 (2). -P.122-126.
175. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease: a literature review / C.E. Rycroft, A. Heyes, L. Lanza [et al.] // **5** Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. -2012. - **5** No.7. - P.211-219
176. Erdogan, S. Challenge of human Jurkat T cells with the adenylatecyclase activator forskolin elicits major changes in cAMP phosphodiesterase (PDE) expression by up regulating PDE3 and inducing PDE4D1 and PDE4D2 splice variants as well as down regulating a novel PDE4A splice variant / S. Erdogan, M.D. Houslay // Biochem. J. - 2003. -No.321 (Pt 1). - P.165-175.
177. Fibrinogen, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and outcomes in two United States cohorts / D. Valvi, D.M. Mannino, H. Müllerova, R. Tal-Singer // Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. -2012. -No.7. **2** -P.173-82.
178. Gamma-glutamyltransferase and C-reactive protein in stable chronic obstructive pulmonary disease // V. **14** .R. Biljak, L. **12** Rumora, I. Cepelak [et al.] // **12** Coll. Antropol. - 2013. -N. 37(1). - P.221-227.
179. Ganguly, P.I. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease / P.I. Ganguly, S.F. // Alam. Nutr. J. -2015. -N.14. -P.6.
180. Gavalda, A. Phosphodiesterase-4 inhibitors: a review of current developments (2010 - 2012) / A. **18** Gavalda, R.S. Roberts // Expert Opin Ther Pat **18** . - 2013. -N. 23(8). - P.997-1016. **27**
181. Gender-specific estimates of COPD prevalence: a systematic review and meta-analysis / G. Ntritsos, J. Franek, L. **2** . Belbasis [at al.] // Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. - 2018. -N. 13. -P.1507-1514.
182. Global and regional trends in COPD mortality, 1990-2010 / P.G.J. Burney, J. Patel, R. Newson [ et al.] // Eur. Respir. J. - 2015.- N.45. -P.1239-1247.
183. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 / R. **8** Lozano, M. Naghavi, K. Foreman // **3** Lancet. -2012. -380. -P.2095-128.
184. Global Initiative for Chronic **29** Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Updated 2011. **8** www.goldcopd.com. **11** Дата обращения 11.01.2019.
185. **5** Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Available from: <https://goldcopd.org>. **19** Дата обращения:11.01.2019
186. Goldenberg, N.M. Endothelial cell regulation of pulmonary vascular tone, inflammation, and coagulation. N.M. Goldenberg, W.M. Kuebler // Compr. Physiol. - 2015. -N.5 (2). -P.531-59.
187. Han, M.K. Update in chronic obstructive pulmonary disease 2012 / M.K. Han, G.J. Criner // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 2013. -N. **20** 188(1). -P.29-34.
188. Hogg, **38** J.C. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease / Hogg, J.C. // Lancet. - 2004. - V.364, N.9435. - P. **19** 709-721.
189. Homocysteine, Paraoxonase-1 and Vascular Endothelial Dysfunction: Omnibus viis Romam Pervenitur / E. Eren, H.Y. Ellidag, O. Aydin, N. Yilmaz // Journal of Clinical and Diagnostic Research. - 2014 -V.8 (9). -P. 1-4.
190. Horna, O.. Intractable diarrhoea and severe weight loss by roflumilast / O. **18**

Horna, C. Toyas // *Med. Clin. (Barc)* **18** ). – 2013. –N. 141(3). –P. 116-8.

191. Hypercoagulability state and endothelial injury in stable chronic obstructive pulmonary disease patients / M.A. Aibar, K. Laborda, F. Conget, R. Cornudella // *An. Sist. Sanit. Navar.* - 2010. – N. 33(1). –P. 43-50.

192. Impact of exacerbations on the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease / J.J. Soler-Cataluña, M.A. Martínez-García, P. Catalán Serra, P. Román Sánchez // *Rev. Clin Esp.* - 2011. **13** – S. 2:3-12. **19**

129

193. Inflammatory biomarkers and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease / M **19**, Thomsen, T.S. Ingebrigtsen, J. **13** L. Marott [et al.] // *JAMA.* -2013. –No. 309(22). –P. 2353-2361.

194. Inflammatory changes, recovery and recurrence at COPD exacerbation / W.R. Perera, J.R. Hurst, T.M. Wilkinson [et.al] // *Eur. Respir.J.* -2007. -V.29, N. **19** 3. -P.527.

195. International variation in the prevalence of  $\alpha$  ( **5** the BOLD Study): a population based prevalence study / A.S. Buist, M.A. McBurnie, W.M. Vollmer [et al.] // *Lancet* **5** . - 2007. –N. 370. –P. 741–750.

196. Jenkins, C.R. More than just reassurance on tiotropium safety / C.R. Jenkins // *N. Engl. J. Med.* -2013 –N. 369(16). –P.1555-1556.

197. Jiménez-Ruiz, C.A., Smoking cessation treatment for COPD smokers: the role of counseling / C.A. Jiménez-Ruiz, K.O. Fagerström // *Monaldi Arch Chest Dis.* – 2013. – N. 79(1). –P.33-37.

198. Kirkham, P.A. Oxidative stress in COPD / P.A. Kirkham, P.J. Barnes // *Chest.* – 2013. –N. 144(1). –P. 266.

199. Kochetova, E.V. Bone mineral density in patients with chronic obstructive pulmonary disease / E.V. **6** Kochetova, N.N. Vezikova // *Ter. Arkh.* – 2013. –N. 85(3) –P. 14-16.

200. Lee, T.M. Usefulness of C-reactive protein and interleukin-6 as predictors of outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease receiving pravastatin / T.M. Lee, M.S. Lin, N.C. Chang // **8** *Amer. J. Cardiology.* -2008. -V.101, No4. - P.530.

201. Lone, N. Roflumilast: a green signal is yet to come / N. Lone, Y. J. Oba // *Thorac Dis.* - 2013 –V.5, N.3. – P.213-215.

202. Lung Defense through Interleukin-8 Carries a Cost of Chronic Lung Remodeling and Impaired Function / C.J. Reynolds, K. Quigley, X. Cheng, A. [et al.] // *Am J Respir Cell Mol Biol.* -2018. Print.

203. Mackay, A.J. COPD exacerbations: causes, prevention, and treatment / A.J. Mackay, J.R. Hurst // *Immunol Allergy Clin North Am.* -2013. -No33(1). –P.95-115.

204. Mannino, D.M. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends / D.M. Mannino, A.S. Buist // *Lancet* **29** . - 2007. - V.370. – N. 9589. - P.765-773.

130

205. Marchetti, N. Preventing acute exacerbations and **9** hospital admissions in COPD / N. Marchetti, G. J. Criner, R.K. Albert // *Chest.* -2013 –N. 143(5). – **19** P. 1444-1454.

206. Multidimensional approach for the proper management of a complex chronic patient with chronic obstructive pulmonary disease / P. Rogliani, V. Brusasco, L. Fabbri // *Expert Rev Respir Med.* -2018. -12(2). –P. **13** 103-112.

207. Nutritional assessment and therapy in COPD: a European Respiratory Society statement/ A.M. Schols, I.M.Ferreira, F.M. Franssen// **3** *Eur.Respir.J.* -2014.-No.44(6). – P.1504-1520.

208. Oba, Y. Efficacy and safety of **4** roflumilast in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis / Y. Oba, N.A. Lone // *Ther Adv Respir Dis.* -2013. –N.7 **4** (1). -P.13-24.

209. PDE4D plays a critical role in the control of airway smooth muscle contraction / C. Mehats C., S.L. Jin, J. Wahlstrom [et al.] // *FASEB J.* -2003. –No.17. –P.1831–1841.

210. Persistent endothelial dysfunction turns the frequent exacerbator COPD from

respiratory disorder into a progressive pulmonary and systemic vascular disease / A. 57

Vukic Dugac, A. Ruzic, M. Samarzija [et al] // Med 2 Hypotheses. -2015 Feb;84(2):155-8.

211. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype / A. Agusti, L.D. 11 Edwards, S.I. Rennard [et al] // PLoS One 3 . - 2012. -N.7(5). -P.37483.

212. Pharmacological basis and scientific rationale underlying the targeted use of inhaledcorticosteroid/long-acting  $\beta$ 2-adrenergic agonist combinations in chronic obstructive pulmonary disease treatment / G. Pelaia, C.C. Muzzio, A. Vatrella [et al.]. - 2015. -V.16 (13). -P. 13 2009-2021.

213. Phosphodiesterase 4B2 is the predominant phosphodiesterase species and undergoes differential regulation of gene expression in human monocytes and neutrophils / P.Wang, P. Wu, K.M. Ohleth [et al.] // Mol. Pharmacol. -1999. -No.56. - P.170-174.

214. Phosphodiesterase-4 inhibition augments human lung fibroblast vascular endothelial growth factor production induced by prostaglandin E2 / J .Ikari, J.M. 131

Michalski, S. [et al.] // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. - 2013. -N.49(4). -P.571-81.

215. Pirozynski, M. The efficacy of fenspiride on the number of exacerbation and the time of first exacerbation in patients with chronic bronchitis / M. 7 Pirozynski, W. Skucha, M. Smolenski // 7 Pol. Merk.Lek. -2005. -Vol.19, 7 No 110. -P.139-143.

216. Population pharmacokinetic modeling of roflumilast and N-Oxide by total phosphodiesterase-4 inhibitory activity and development of a population pharmacodynamic adverse event model / G. Lahu, A. Hunnemeyer, E. Diletti [et al.] // Clin. Pharmacokinet. -2010. -49. -P.589-606.

217. Prediction of the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease, using the new GOLD classification: a study of the general population / P. 13 Lange, J.L. Marott, J . Vestbo [et al.] // Am J Respir Crit Care Med 3 . - 2012. -N. 186(10). -P.975-81.

218. Qiu, F. Impacts of cigarette smoking on immune responsiveness: Up and down or upside down? / F. Qiu, C.L. Liang, H.Liu // Oncotarget. -2017. -No.8 (1). - P. 268-284.

219. Rabe, K.F. Roflumilast for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease / K.F. Rabe // Expert Rev. Resp. Med. - 2010. - V. 4, No 5. - P. 13 543.

220. Rabe, K.F. Update on roflumilast, a phosphodiesterase 4 inhibitor for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease / K.F. Rabe // Br. J. Pharmacol. - 2011. - V. 163, 1 No1. -P. 53.

221. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness: A Scientific Statement From the American Heart Association / R.R. Townsend, I.B. Wilkinson, E.L. Schiffrin [et al.]// Hypertension. -2015. -No.66(3). - P.698-722.

222. Reduction of exacerbations by the PDE4 inhibitor roflumilast-the importance of defining different subsets of patients with COPD / S.I. Rennard, P.M. Calverley, U.M. Goehring [et al.] // 16 Respir.Res. -2011. -No.12. -P. 18.

223. Relationship between cardio-ankle vascular index and homocysteine in hypertension subjects with hyperhomocysteinemia [Электронный ресурс] / J.Liu, H.Wang, H. Zhao [et al.] // JASH. -2015. -V.9,No.4. - P.28-31.

224. Ringbaek, T. A comparison of the assessment of quality of life with CAT, CCQ, and SGRQ in COPD patients participating in pulmonary rehabilitation / T. Ringbaek, G. 132

Martinez, P. Lange // COPD. -2012. -V.9, No 1. -P.12-15.

225. Roflumilast- an oral anti-inflammatory treatment for chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial / K.F. Rabe, E.D. 7 Bateman, D. O'Donnell [et al.] // Lancet. 13 -2005. -V.366. 7 No 9485. -P.563.

226. Roflumilast in combination with long-acting bronchodilators in the management of patients with severe and very severe COPD. A cost-effectiveness analysis for Germany /

D.I. **18** Nowak, B. Ehlken, R. Kotchie [et al.] // **18** Dtsch Med Wochenschr **18** . -2013. -N.138(4). -P.119-125.

227. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials / P.M. Calverley, K.F. Rabe, U.M. Goehring [et al.]// **18** Lancet **1** . - 2009. - V.374. - N.9691. - P.685-94.

228. Roflumilast in the treatment of COPD: a pooled safety analysis / P.M. Carverley, L **13** .M. Fabbri, K.F. Rabe, H. Mosberg **23** // Presented at the European Respiratory Society annual congress **23** , Barseelona, Spain 18-22 Sept. -2010. -Poster 4732.

229. Roflumilast inhibits respiratory syncytial virus infection in human differentiated bronchial epithelial cells / M. **18** Mata, I. Martinez, J.A. Melero [et al.] // **18** PLoS One. - 2013. -N. 8(7). -P.69670.

230. Roflumilast with long-acting B2-agonists for COPD: influence of exacerbation history / E.D. Bateman, K.F. Rabe, P.M. Calverley [et al.] // Eur. Respir. J. -2011. - N. 38(3). - P.553-560.

231. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. / Calverley P.M, Anderson J. **14** A., Celli B., [et al] // N. Engl. J. Med. - 2007. -V. 22; 356(8). -P.775-89.

232. Severity of arterial stiffness clinically differentiates moderate COPD patients / S **4** . Sharma, M.T. **11** Dransfitld, J. Cockcroft [ et. al.] // AmJ. Respir. Crit. Care Ved.- 2011. - **11** No183. - P2612.

233. Siddiqui, S. Response to: Oba, Y. **18** and Lone, N. (2013) Efficacy and safety of roflumilast in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis / S. **18** Siddiqui // Ther Adv Respir Dis **4** . - 2013. -7(4). -247-249.

234. Significant improvement in arterial stiffness **11** after endurance training in patients **2** **133** with COPD / I. Vivodtzen, C. Minet, B. Wuyman [et.al.] // Crest. - 2010.- No137. -P **2** . 585-592.

235. Sin, D.D. Biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease / D.D.Sin, J.Vestbo // Proc.Am.Thorac.Soc.2009;6; **4** 543-6.

236. **1** Soler-Cataluña, J.J. The concept of control of COPD in clinical practice / J.J. Soler-Cataluña, B. Alcázar-Navarrete, M. Miravittles // Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. -2014. -Vol.12, No.9. -P.1397-13405.

237. Statin use and risk of COPD exacerbation requiring hospitalization / M.T. Wang, Y.W. Lo, C.L. Tsai [et al] // Am J Med. - 2013. -N. 126(7). -P.598-606.

238. Statin use in COPD patients is associated with a reduction **4** in mortality: a national cohort study // C.M. Lawes, S. Thornley, R. Young [et al.] // Prim Care Respir **8** J. - 2012. -N. 21(1). - P.35-40.

239. **19** Suissa, S. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations and mortality / S.Suissa, S. Dell'Aniello, P. Ernst // Thorax. - 2012. - **3** No. 67(11). -P.957-963.

240. Sun, S. Budgetary impact of adding roflumilast to managed care formulary in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease / S. **18** Sun, V. Zah, S. Blum // **18** Med. Decis. Making. -2012. - **18** No32. -P.E124-E125.

241. Surrogate Markers of Cardiovascular Risk and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Large Case-Controlled Study / M.Fisk, C.M. McEniery , N. Gale [et al.] // ERICA Consortium and ACCT Investigators. -2018. -N.71(3). -P. 499-5.

242. Systemic and upper and lower airway inflammation at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease / J. **13** R. Hurst, W.R. Perera, T.M. Wilkinson [ **16** et al.]// Amer. J. Respir. Crit. Care Med **9** . - 2006. -V.173, N.1. - P.71.

243. Systemic inflammation, depression and obstructive pulmonary function: a population-based study/ Y. Lu, L. Feng, L. Feng [et al.] // Respir Res. -2013. -N.15. P.14-53.

244. The potential role of endothelial dysfunction and platelet activation in the development of thrombotic risk in COPD patients / M .Malerba, M .Nardin, A. Radaeli [et al.] // Expert Rev Hematol. -2017. - V. 10(9). -P. 821-832.

245. The preclinical pharmacology of roflumilast-a selective, oral phosphodiesterase-4 inhibitor in development for chronic obstructive pulmonary disease / A. Hatzelmann, E.J. Morcillo, G. Lungarella [et al.] // *Pulm. Pharmacol. Ther.* - 2010. - V. 23, No 4. - P.235.
246. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD/ Collaborators (1319) // *N. Engl. J. Med.* - 2013 -N. 369(16). -P.1491-1501.
247. Ulrik, C.S. Roflumilast: clinical benefit in patients suffering from COPD // *Clin Respir J.* -2010. -No.4. P.197-201.
248. Use of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease / J.R. Hurst, G.C. Donaldson, W.R. Perera [et al] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* -2006. -V.74. -P.867-874.
249. Wedzicha, JA. Mechanisms of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations / J.A. Wedzicha // *Ann. Am. Thorac. Soc.* -2015. - S157-S159.
250. Young, R.P. Interleukin-6 and statin therapy: potential role in the management of COPD / R.P. Young, R.J. Hopkins // *Respir Res.* -2013. - No.14. -P.74.
251. Yusen, R.D. Evolution of the GOLD documents for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Controversies and questions/ R.D. Yusen // *Am J Respir Crit Care Med.* - 2013. -No.188 (1). -P.4-5.