

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМ. М. ГОРЬКОГО»

На правах рукописи

ЛЯШЕНКО ЕЛЕНА ГРИГОРЬЕВНА

**ХРОНИЧЕСКАЯ ПЫЛЕВАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЁГКИХ
У ГОРНОРАБОЧИХ УГОЛЬНЫХ ШАХТ, АССОЦИИРОВАННАЯ
С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ: ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ,
КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ, ЛЕЧЕНИЕ,
КАЧЕСТВО ЖИЗНИ, ПРОГНОЗ**

14.01.04 – внутренние болезни

Диссертация

на соискание учёной степени

доктора медицинских наук

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Мухин Игорь Витальевич

Донецк 2022

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ (ХОБЛ) (обзор литературы)...	14
1.1 Медико-социальная значимость ХОБЛ.....	14
1.2 Механизмы воздействия производственной пыли.....	16
1.3 Сравнительная эффективность бронхолитических средств в терапии пылевой ХОБЛ.....	29
1.4 Влияние глюкокортикостероидов на течение ХОБЛ.....	34
1.5 Современные аспекты терапии гипоксии при ХОБЛ. Роль и место гипербарической оксигенации в лечении ХОБЛ.....	38
1.6 Патогенетическая роль гипоксии в развитии пылевой ХОБЛ. Роль гипокситерапии и гипокси-гиперокситерапии.....	46
1.7 Респираторная токсичность кислорода.....	51
1.8 Роль гипокси-гиперокситерапии в механизмах регуляции кардиореспираторных функций у больных ХОБЛ с дислипидемией.....	63
ГЛАВА 2. Материалы и методы.....	73
2.1 Характеристика обследованных больных.....	73
2.2 Методы исследования.....	80
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПЫЛЕВОЙ ХОБЛ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ.....	93
ГЛАВА 4. ВОСПАЛЕНИЕ КАК БАЗОВЫЙ МЕХАНИЗМ САМОПОДДЕРЖАНИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ПЫЛЕВОЙ ХОБЛ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ.....	123
ГЛАВА 5. РОЛЬ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ В ФОРМИРОВАНИИ ПЫЛЕВОЙ ХОБЛ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ.....	135

ГЛАВА 6. РОЛЬ СОСУДИСТОГО ФАКТОРА В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ПЫЛЕВОЙ ХОБЛ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ.....	145
ГЛАВА 7. РОЛЬ МЕХАНИЗМОВ МИОКАРДИАЛЬНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ В ПРОЦЕССАХ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ПЫЛЕВОЙ ХОБЛ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ.....	157
ГЛАВА 8. ВЯЗКОСТНЫЕ И КОАГУЛЯЦИОННО-ТРОМБОГРЕГАЦИОННЫЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ПЫЛЕВОЙ ХОБЛ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ.....	167
ГЛАВА 9. МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫЕ И МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ПЫЛЕВОЙ ХОБЛ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ.....	183
9.1 Микроциркуляторные нарушения у больных пылевой ХОБЛ, ассоциированной с дислипидемией.....	183
9.2 Изменений морфометрических параметров эритроцитов у больных пылевой ХОБЛ, ассоциированной с дислипидемией.....	193
ГЛАВА 10. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И ФАГОЦИТАРНЫЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ПЫЛЕВОЙ ХОБЛ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ.....	198
10.1 Иммунологические нарушения у больных пылевой ХОБЛ, ассоциированной с дислипидемией.....	198
10.2 Фагоцитарные нарушения у больных пылевой ХОБЛ, ассоциированной с дислипидемией.....	208
ГЛАВА 11. РЕГЕНЕРАТОРНЫЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ПЫЛЕВОЙ ХОБЛ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ.....	219
ГЛАВА 12. ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ У БОЛЬНЫХ ПЫЛЕВОЙ ХОБЛ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ.....	224

ГЛАВА 13. ДИНАМИКА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ, ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ, КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И ПРОГНОЗ У БОЛЬНЫХ ПЫЛЕВОЙ ХОБЛ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ.....	230
13.1 Динамика морфофункциональных и лабораторных показателей у больных пылевой ХОБЛ, ассоциированной с дислипидемией на этапах наблюдения.....	230
13.2 Отдаленные результаты лечения у больных ХОБЛ, ассоциированной с дислипидемией.....	257
13.3 Качество жизни у больных пылевой ХОБЛ, ассоциированной с дислипидемией на фоне разных терапевтических режимов.....	271
АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	274
ВЫВОДЫ.....	299
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	304
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	307
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	310

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Угольная промышленность остается приоритетной отраслью топливно-энергетического комплекса стран СНГ. Треть всего добываемого угля в Российской Федерации приходится на подземный способ [9]. С повышением интенсивности ведения горных работ отмечается рост запыленности в подземных горных выработках, сопровождающийся увеличением содержания тонкодисперсных фракций в пылевом аэрозоле [226]. Среднесменная концентрация пыли в очистных и подготовительных забоях колеблется от 30 до 240 мг/м³, а при неудовлетворительном функционировании средств гидрообеспыливания – может превышать технически допустимый уровень [115-116]. Ухудшение пылевой обстановки приводит к повышенному риску и преждевременности развития профессиональных заболеваний пылевой этиологии [113; 202; 234; 317]. Профессиональные заболевания, связанные с воздействием на человека угольной пыли, являются одними из наиболее распространенных (15,89 %) [92; 143; 329; 330]. Доля пневмокониозов и пылевой хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ) в группе профессиональных заболеваний, индуцированных воздействием промышленных аэрозолей, достигает 42% [29; 71; 165]. Наибольшее количество трудящихся угольных шахт работает в условиях аэрозолей преимущественно фиброгенного воздействия [144; 186; 220; 291].

Статистика по пылевой ХОБЛ, как варианта профессиональной патологии у угольщиков отсутствует [82; 169; 173]. Лечение почти всегда сводится к назначению бронхолитиков короткого / продленного действия, муколитиков, ингаляционных кортикостероидов, реже – метилксантинов и системных глюкокортикоидов [83; 88; 106; 228]. В своем большинстве эти меры позволяют удержать или продлить период ремиссии, в какой-то мере затормозить прогрессирование бронхообструктивного синдрома [235; 241; 276; 325]. Вместе с тем, в повседневной терапии отсутствуют методы системного влияния,

позволяющие воздействовать на ряд глобальных патогенетических механизмов формирования / прогрессирования ХОБЛ – локальное и системное воспаление, гипоксию, дислипидемию, микроциркуляцию, лёгочную гипертензию, состояние процессов тромбоагрегации [324; 334; 348; 362].

Дислипидемия – раннее и бессимптомное проявление атеросклероза, играющая важную роль в процессах формирования артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), сосудистого и миокардиального ремоделирования [51; 114; 361]. Распространенность её в общей популяции колеблется от 13 до 60 %. Общность патогенетических взаимосвязей дислипидемии и ХОБЛ во многом остается не изученной [351].

Гипербарическая оксигенация (ГБО) давно применяющаяся методика, преимущественно в ситуациях, требующих неотложных мер, таких, как острая / хроническая дыхательная недостаточность [57; 58; 63; 72]. Однако как метод патогенетического лечения при ХОБЛ прежде использовался редко, лишь при развитии недостаточности респираторного аппарата [124; 125; 211].

Гипокси-гиперокситерапия (ГГТ) как дальнейшее развитие и совершенствование идеи интервальной нормобарической гипокситерапии, является одним из принципиально новых немедикаментозных направлений [30; 46], которое совмещает в процессе выполнения процедуры чередующиеся периоды гипероксии и гипоксии, в результате чего через интимные механизмы формирования долгосрочной адаптации к гипоксии, достигается комплексное воздействие на ряд патогенетических механизмов (включая липидный), участвующих в процессах формирования / прогрессирования ХОБЛ [27; 32; 48; 61].

Цель исследования – изучить общность патогенетических механизмов формирования / прогрессирования ХОБЛ, ассоциированной с дислипидемией у горнорабочих угольных шахт Донбасса, установить клинические особенности течения, оптимизировать лечение, улучшить прогноз и качество жизни путём использования в комплексном продолжительном лечении сеансов ГБО и ГГТ.

Задачи исследования.

1. Установить роль активности системного воспаления как базового механизма формирования, прогрессирования и самоподдержания пылевой ХОБЛ, ассоциированной с дислипидемией и оценить влияние разных режимов терапии на параметры системного воспалительного ответа.

2. Выявить значение свободнорадикального окисления в формировании пылевой ХОБЛ, ассоциированной с дислипидемией и оценить влияние разных режимов терапии на состояние оксидантно-антиоксидантного баланса.

3. Определить роль сосудистого фактора в прогрессировании пылевой ХОБЛ, ассоциированной с дислипидемией и выяснить влияние разных режимов терапии на параметры секреторной активности сосудистого эндотелия.

4. Обозначить роль миокардиального ремоделирования в процессах прогрессирования лёгочной патологии у больных пылевой ХОБЛ, ассоциированной с дислипидемией и установить влияние разных режимов терапии на параметры диастолической функции левого желудочка.

5. Проанализировать состояние вязкостных, коагуляционных и тромбоагрегационных тестов, установить их патогенетическую роль и оценить динамические процессы их изменения на фоне разных лечебных подходов.

6. Оценить патогенетическую роль микроциркуляторных нарушений у больных пылевой ХОБЛ, ассоциированной с дислипидемией, проанализировать их динамику в процессе использования нескольких терапевтических направлений.

7. Выяснить направленность иммунологических и фагоцитарных изменений в патогенетических построениях пылевой ХОБЛ, ассоциированной с дислипидемией и проанализировать изменения в динамике на фоне трёх режимов лечения.

8. Определить интенсивность респираторного склероза при пылевой ХОБЛ, ассоциированной с дислипидемией и оценить в динамике наблюдения влияние разных режимов лечения на сывороточный уровень маркера фиброобразования.

9. Выяснить значение генов-кандидатов в механизмах формирования / прогрессирования пылевой ХОБЛ, ассоциированной с дислипидемией.

10. Проследить динамику клинических и лабораторных параметров на фоне разных режимов лечения у больных пылевой ХОБЛ, ассоциированной с дислипидемией.

11. Оценить отдаленные результаты лечения, качество жизни и прогноз на фоне разных терапевтических подходов у больных пылевой ХОБЛ, ассоциированной с дислипидемией.

Научная новизна исследования

Уточнена частота встречаемости пылевой ХОБЛ, ассоциированной с дислипидемией среди всех пациентов с ХОБЛ. Впервые детализированы и систематизированы представления о клинических, инструментальных и лабораторных особенностях проявлений пылевой ХОБЛ, ассоциированной с дислипидемией. Впервые проведена комплексная оценка общности патогенетических механизмов (воспалительных, свободно-радикальных, сосудистых, вязкостных, коагуляционно-тромбоагрегационных, микроциркуляторных, иммунологических и фагоцитарных, регенераторных, генетических) формирования, самоподдержания и прогрессирования пылевой ХОБЛ, ассоциированной с дислипидемией. Впервые проведена комплексная оценка клинических и инструментальных параметров в динамике наблюдения у больных пылевой ХОБЛ, ассоциированной с дислипидемией на фоне разных режимов лечения. Впервые проанализированы отдаленные результаты лечения, эффективность, прогноз и качество жизни у больных пылевой ХОБЛ, ассоциированной с дислипидемией на фоне разных терапевтических режимов.

Теоретическое и практическое значение полученных результатов.

На основании проведенного комплексного проспективного клинического, лабораторного и инструментального исследования у больных пылевой ХОБЛ, ассоциированной с дислипидемией, уточнены / установлены и комплексно систематизированы ранее малоизученные механизмы, выяснена их общность в

патогенетических построениях при формировании и хронизации заболевания, оценена их динамика в процессе продолжительного периода лечения с использованием сеансов традиционного лечения, ГБО и ГГТ, проанализированы критерии, позволяющие оценивать эффективность проводимых лечебных мероприятий, параметры качества жизни и прогностические маркеры.

Методы исследования: клинические (расспрос, физическое обследование больных, измерения систолического и диастолического артериального давления (АД), подсчет частоты сердечных сокращений); биохимические (определение маркеров эндотелиальной функции артерий, липидограммы); методы полимеразной цепной реакции для определения генетического полиморфизма; исследование активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы – определение уровней ренина, ангиотензина 2 и альдостерона крови); определение уровней интерлейкина-6 и 10, туморнекротического фактора альфа (TNF- α), адреналина и норадреналина мочи; иммуноферментные – содержание в крови эндотелина-1 (ЭТ-1), тромбоксана А2 (ТхА2) и оксида азота (NO); иммунологические (классы и субклассы лимфоцитов); фагоцитарные; морфометрические; вязкостные, коагуляционные и тромбоагрегационные; регенераторные; инструментальные (электрокардиограммы (ЭКГ) покоя, суточное мониторирование ЭКГ, суточная вариабельность АД, эхокардиография (ЭхоКГ), функция внешнего дыхания (ФВД) и диффузионная способность легких (DLCO), степень обратимости бронхиальной обструкции, лазерная доплеровская флоуметрия, рентгенография грудной клетки / компьютерная томография высокого разрешения; расчётные (формулы, подсчет кумулятивного индекса); тестовые (опросник SF-36); статистические (параметрические и непараметрические).

Положения, выносимые на защиту.

1. Пылевая ХОБЛ, ассоциированная с дислипидемией характеризуется ранним началом (по сравнению с не пылевым вариантом заболевания), прогрессивным характером бронхобструктивного синдрома, ранним присоединением лёгочной гипертензии, суправентрикулярными нарушениями

ритма, признаками перегрузки / дилатации правых отделов сердца, проявлением относительной трикуспидальной и пульмональной регургитации, нарушением циркадного ритма регуляции АД в сторону недостаточной депрессии ночью, выраженным периферическим сосудистым спазмом, гемодинамически незначимыми нарушениями кровотока сосудов шеи, дислипидемией и признаками активации симпато-адреналовой и альдостероновой систем.

2. У больных пылевой ХОБЛ, ассоциированной с дислипидемией развивается провоспалительно / противовоспалительный дисбаланс, свидетельствующий о выраженной (в сравнении с не пылевой ХОБЛ) активацией системной воспалительной реакции, что в совокупности с оксидативным стрессом является одним из базисных механизмов прогрессирования и самоподдержания заболевания.

3. У больных пылевой ХОБЛ, ассоциированной с дислипидемией формируется тяжелая эндотелиальная дисфункция, вплоть до полного подавления секреторной NO-активности эндотелия сосудов, что наряду с дислипидемическими, вязкостными, тромбоагрегационными и вазоспастическими нарушениями замыкает патогенетический круг, являющийся основой сосудистых и тромботических осложнений.

4. Релаксационные диастолические нарушения у больных пылевой ХОБЛ, ассоциированной с дислипидемией, являются одним из внелёгочных факторов, усугубляющие гемодинамические нарушения в малом круге кровообращения.

5. Сложные и многокомпонентные нарушения процессов коагуляции и тромбоагрегации у больных пылевой ХОБЛ, ассоциированной с дислипидемией, характеризуются формированием вторичного эритроцитоза, повышением вязкости крови и активацией синтеза фибриногена и протромбина, нарушениями адгезивно-агрегационных параметров тромбоцитов.

6. Микроциркуляторные нарушения наряду с вязкостными, коагуляционно-агрегационными изменениями, периферическим сосудистым спазмом являются составным звеном сложного и многокомпонентного патогенеза, обусловленного симпатической гиперактивацией и вторичным альдостеронизмом.

7. Иммунологические нарушения у больных пылевой ХОБЛ, ассоциированной с дислипидемией характеризовались угнетением Т-хелперной активности с активацией продукции цитотоксических киллеров, активных В-лимфоцитов и циркулирующих иммунных комплексов и наряду с системным воспалением и депрессией фагоцитоза, замыкают порочный круг самоподдержания заболевания.

8. Активный системный и локальный (эндобронхиальный) воспалительные процессы наряду с формированием комплекса аутоиммунных механизмов и лёгочной гипертензией, являются компонентами, активирующими фактор роста фибробластов, который отражает активность процессов фиброобразования лёгочной ткани.

9. В патогенезе формирования пылевой ХОБЛ, ассоциированной с дислипидемией принимает участие комплекс генов-кандидатов (тумор-некротического фактора; кодирующего продукцию и активность интерлейкина 8; глутатионтрансферазы; ангиотензиногена; рецепторов преимущественно 2-го типа к ангиотензину и синтазы оксида азота), установленный полиморфизм которых запускает комплекс одновременно существующих механизмов прогрессирования бронхолегочной и кардиоваскулярной патологии.

10. ГГТ как компонент комплексной лечебной программы у больных пылевой ХОБЛ, ассоциированной с дислипидемией позволяет достоверно уменьшить проявления бронхообструктивного синдрома, синдрома лёгочной гипертензии и комплекса кардиальных и сосудистых проявлений (подавление суправентрикулярной аритмической активности, тахикардального синдрома, сосудистого спазма, физиологизации суточного биоритма давления).

11. Включение ГГТ в длительную комплексную лечебную программу у больных пылевой ХОБЛ, ассоциированной с дислипидемией, в отличие от традиционного лечения и медикаментозного лечения с ГБО, позволило достоверно значимо снизить частоту негативных результатов лечения, госпитализаций, фатальных / нефатальных событий, нежелательных эффектов терапии, частоту обострений и увеличить длительность ремиссий, улучшить

личностные и социальные компоненты качества жизни и 3-х летнюю выживаемость.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов, изложенных в диссертационной работе, базируется на использовании современных, метрологически поверенных средств и методов исследований, достаточном объёме клинического материала, использовании методик, адекватных поставленным задачам и применении современных методов статистического анализа. Положения, изложенные в диссертации, построены на достаточно изученных и проверяемых (воспроизводимых) фактах, они согласуются с имеющимися опубликованными данными. Использованы авторские данные и результаты, полученных ранее по рассматриваемой тематике исследований. Установлено качественное и количественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках.

Материалы диссертации были представлены на международной научно-практической конференции «Здоровье людей – высшее благо общества» (Луганск, 2017), международной научно-практической конференции, посвященной 90-летию ГУ «Луганская республиканская клиническая больница» ЛНР «Здоровье людей – высшее благо общества» (Луганск, 2018), международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Инновации в фундаментальной и клинической медицине» (Нальчик, 2020), национальном конгрессе терапевтов с международным участием (Москва, 2020), международном медицинском форуме «Наука побеждать ... болезнь» (Донецк, 2020), республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современные аспекты диагностики, профилактики и лечения COVID-инфекции, особенности медицинского образования в период пандемии» (Донецк, 2021), XX научной конференции молодых ученых и специалистов с международным участием «Молодые ученые – медицине» (Владикавказ, 2021), межведомственной научно-практической конференции «Новая парадигма междисциплинарного взаимодействия в условиях пандемии COVID-19: вызовы

и решения» (Донецк, 2021).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 28 печатных работ. Из них соавторство в 1 монографии «Критерии диагностики профессиональных заболеваний», 19 статей, включенных в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Донецкой Народной Республики для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук. 8 тезисов в материалах научно-практических конференций, конгрессов, форумов. 8 работ написаны соискателем без соавторов.

ГЛАВА 1

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ (обзор литературы)

Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) – хроническое воспалительное заболевание респираторной системы с преимущественным поражением дистальных отделов дыхательных путей и лёгочной паренхимы с развитием эмфиземы, проявляющееся частично обратимой бронхиальной обструкцией, характеризующееся прогрессирующим и нарастающими явлениями хронической дыхательной недостаточности [20; 244; 299].

1.1 Медико-социальная значимость ХОБЛ

ХОБЛ является широко распространенным заболеванием, которым страдают 4-6 % мужчин и 1-3 % женщин старше 40 лет [253], среди лиц старше 55 лет эти показатели достигают 10 %, что обуславливает большое медико-социальное значение [183; 184; 185; 217]. В настоящее время около 600 млн. человек в мире страдают этим заболеванием [191; 243; 293; 333]. Это второе по распространенности неинфекционное заболевание и одна из наиболее частых причин смерти [246].

В России в 2003 г. по данным Министерства Здравоохранения и Социального развития Российской Федерации было зарегистрировано 2,4 млн. больных ХОБЛ. С учётом традиционно низкого уровня диагностики этого заболевания в Российской Федерации и данных последних исследований эпидемиологических маркеров истинное количество больных ХОБЛ в России может гипотетически превышать 11 млн. человек [42]. Результаты проведенного исследования было установлено, что из 8 672 пациентов, обратившихся в поликлинику, ХОБЛ обнаружена у 768 (8,86 %), что почти в 10 раз превышает число официально зарегистрированных [152; 288; 336; 352].

Высокая распространенность ХОБЛ связана с ухудшением экологических условий жизни, атмосферными проявлениями, длительным воздействием профессиональных факторов (пыль, содержание кадмия, кремния), химических раздражителей и ионов вредных веществ, и главное, распространением курения табака [330; 347].

6,2 % населения США страдает ХОБЛ, при этом указывается, что реальное количество таких больных намного выше, так как для нее характерно длительное бессимптомное течение [301-303; 328]. Широкая распространенность заболевания и нарастающая тяжесть его течения обуславливает значительные финансовые потери, связанные с временной и стойкой утратой трудоспособности, которая наступает, как правило, в возрасте 40-50 лет [300].

ХОБЛ– стремительно растущая в мире проблема. В 1990 году она занимала среди ведущих причин инвалидности 12-е место, к 2020 году она переместилась в первую пятерку: после ИБС, депрессивных состояний, травм в результате дорожно-транспортных происшествий и заболеваний сосудов головного мозга [328].

Как правило, заболевание диагностируется в поздних стадиях, когда самые современные лечебные программы не позволяют замедлить неуклонное прогрессирование болезни, являющееся основной причиной смертности больных ХОБЛ [350].

Несмотря на применяемые многочисленные медикаментозные средства и методы лечения ХОБЛ, наблюдается дальнейшее увеличение уровня заболеваемости, снижение качества жизни таких больных, все более ранняя инвалидизация, приносящая большой экономический ущерб обществу [222; 223; 227].

В последние десятилетия наметилось снижение смертности практически от всех распространенных болезней, и только смертность от ХОБЛ продолжает расти. К 2030 году она может увеличиться в 2 раза и занять 4-е место среди ведущих причин смерти человека из-за широкого распространения курения,

нарастающей загрязненности окружающей среды и увеличения профессиональных вредностей [24; 36; 130; 133].

Несмотря на впечатляющие успехи пульмонологии последних лет в изучении патогенеза и лечении ХОБЛ, достигнуть существенного снижения уровня заболеваемости и летальности не удастся [182]. Напротив, в развитых и развивающихся странах отмечается устойчивая тенденция к увеличению распространенности ХОБЛ. В основе клинико-морфологических изменений при ХОБЛ лежит развитие хронического воспалительного процесса дыхательных путей с захватом лёгочной паренхимы и кровеносных сосудов, с повышенным накоплением в различных тканевых структурах лёгких макрофагов [326], Т-лимфоцитов, нейтрофилов, увеличением интенсивности перекисного окисления липидов [123]. Формирование катарального и катарально-гнойного воспаления происходит на фоне гиперэргии и аутоагрессии иммунитета [34; 86; 221; 224]. Содружественные эффекты иммунокомпетентных и тканевых клеток, клеток крови, способствуют гиперпластическим и пролиферативным реакциям с дальнейшим развитием процесса склерозирования ткани лёгкого. Воспаление поддерживается многие годы и десятилетия, усиливаясь в периоды обострения болезни [45; 172; 312]. Вот почему для достижения успеха в лечении ХОБЛ необходимо не только лечение пациентов во время обострений болезни, но и проведение длительной противовоспалительной поддерживающей терапии, способствующей ограничению процесса воспаления в периоды ремиссии болезни [4; 218].

1.2 Механизмы воздействия производственной пыли

Пыль – это взвешенные в воздухе, медленно оседающие твердые частицы, размерами от нескольких десятков до долей мкм [329]. Пыль представляет собой аэрозоль, т.е. дисперсную систему, в которой дисперсной фазой являются твердые частицы, а дисперсионной средой – воздух. Механизм действия пыли на дыхательные пути и развитие фиброзного процесса в лёгких давно пытались объяснить с позиции вида пыли, ее физических и химических свойств. Пыль,

попадая в организм с вдыхаемым воздухом, частично оседает на слизистой оболочке дыхательных путей, часть её скапливается в альвеолах, а затем может проникнуть в лимфатические сосуды межальвеолярных перегородок, плевру и лимфатические узлы корней лёгких. Этим и объясняют изменения, возникающие в лимфатической системе и плевре при пылевых болезнях.

Аспирируются в основном те частицы пыли, размер которых не превышает 10 мкм, так как более крупные частицы быстро осаждаются во внешней среде и количество их во вдыхаемом воздухе невелико [202]. На слизистой оболочке дыхательных путей задерживаются преимущественно пылинки размером 5-10 мкм; пылинки размером от 5 мкм и менее проникают в альвеолы. Попадая в дыхательные пути, пыль механически раздражает рецепторный аппарат слизистой оболочки и вызывает защитно-приспособительные реакции, которые вначале проявляются активацией секреторной деятельности желез слизистой оболочки и мерцательного эпителия (т.н. мукоцилиарного транспорта), что способствует осаждению и выведению пылевых частиц. При длительном и интенсивном поступлении пыли в слизистую оболочку дыхательных путей возникают стойкие изменения в виде субатрофических, а затем атрофических процессов, что, по существу, становится непосредственной причиной развития хронического пылевого бронхита и обструктивной эмфиземы лёгких [202].

В патогенезе пылевых болезней лёгких наиболее сложным остаётся вопрос о фиброзе лёгких, обусловленном воздействием пыли. Имеется немало теорий, с позиций которых пытаются объяснить механизмы воздействия пыли в возникновении пневмофиброза. Сторонники механической теории считают, что возникновение фиброза лёгких при воздействии пыли диоксида кремния обусловлено ее физическими свойствами. В частности, определенное значение отводит твердости и форме пылевых частиц [234]. Высказывалось мнение, что твердые частицы пыли, имеющие острые грани и углы, механически травмируя лёгочную ткань, вызывают ответную реакцию в виде развития фиброза на месте их скопления. Однако данная теория не получила полного подтверждения. Оказалось, что пыль карборунда, обладая большей твердостью, чем пыль

диоксида кремния, практически не вызывает пневмофиброза. Кроме того, была установлена возможность развития силикоза при воздействии аморфных разновидностей диоксида кремния [160; 178; 322]. Образование пневмофиброза от воздействия кварцевой пыли пытались объяснить наличием и других ее физических свойств – пьезоэлектрических и полупроводниковых свойств кварца, естественной радиоактивности и кристаллической структуры частиц диоксида кремния; предлагалось учитывать также суммарную величину поверхности и общую массу их. Как показали дальнейшие исследования, на основании лишь физических свойств кварцевой пыли объяснить механизм развития фиброза лёгких не представляется возможным.

Сторонники токсико-химической теории рассматривают возникновение силикотического фиброза с позиций растворимости кварца в жидких средах организма и образования на поверхности пылевых частиц коллоидного раствора кремниевой кислоты. Последняя, являясь химически активным веществом, оказывает непосредственно токсическое действие на клетки с последующим развитием фиброза лёгких. Высказывалось предположение и о том, что исходным материалом для синтеза коллагена служит поликремниевая кислота, которая образуется при растворении частиц диоксида кремния. Заслуживают внимания данные, свидетельствующие о способности частиц кварца адсорбировать на своей поверхности различные протеины, в первую очередь глобулины. Это послужило основанием для разработки новых теорий о механизме действия кварцевой пыли.

Биологические теории, по существу, посвящены изучению биологических реакций организма на воздействие кварцсодержащей пыли. К ним могут быть отнесены теории о роли инфекции, главным образом туберкулезной, в развитии силикотического фиброза. Считается, что пыль кварца активизирует латентную туберкулезную инфекцию, которая является основной причиной развития фиброзного процесса. Возникновение фиброза лёгких при воздействии кварцевой пыли также пытались объяснить развитием лимфостаза (вследствие блокады лимфатических путей пылевыми частицами) и силикотического шока,

который наблюдали в эксперименте у животных в ответ на парентеральное введение суспензии кварца [158]. Несостоятельность этих гипотез подтверждается возможностью развития так называемого чистого силикоза без участия туберкулезной инфекции, возможностью возникновения блокады лимфатических путей при воздействии других видов пыли, отсутствием связи между фиброзирующим и токсическим действием диоксида кремния.

В последние годы использование различных биохимических, цитохимических, иммунологических методов, электронной микроскопии, полярографии позволило уточнить многие стороны патогенеза силикоза, в том числе интимные стороны действия частиц кварца на клетки организма, их структуру и функциональную деятельность. Заслуживает внимания гипотеза о значении структуры кристаллической решетки кварца и состояния поверхности его частиц в приобретении фиброгенных свойств кварцевой пыли [213]. Особенностью кристаллической решетки кварца является своеобразное расположение в ней атомов кремния, которые непосредственно соединены с четырьмя атомами кислорода, выполняющими как бы роль промежуточных мостиков, связывающих атомы кремния между собой. Такое строение кристалла кварца обеспечивает ему прочную устойчивость, а поверхность его оказывается химически неактивной. При механическом повреждении кристалла на поверхности его могут образовываться свободные химически активные радикалы, способные гидратироваться с образованием гидроксильных силанольных групп (SiOH), которые, легко реагируя с белками тканей организма, вызывают их деструкцию с последующим развитием фиброза. Эта гипотеза уточняет непосредственное действие кварцевой пыли на клеточные структуры. Механизм развития силикотического фиброза рассматривают с позиций реакции клеточных структур при соприкосновении их с частицами кремния. Первоначальная реакция легочной ткани на внедрение пыли – фагоцитоз пылевых частиц, в котором активное участие принимают макрофаги (кониофаги) [276]. По существу, это реакция на инородное тело. Процесс фагоцитоза обычно сопровождается ускоренной гибелью макрофагов. При этом

освобождающиеся пылинки вновь поглощаются другими макрофагами. Обнаружена прямая зависимость между активностью течения силикотического процесса и скоростью гибели макрофагов, фагоцитировавших пылинки. Гибель макрофагов объясняется токсическим действием кварцевой пыли на цитоплазму клеток, что приводит к нарушению их ферментных систем. В макрофагах, поглотивших пылинки, происходит дегенерация митохондрий, сопровождающаяся повреждением их мембран. В дальнейшем повышается проницаемость и лизосомных мембран [280]. Указанные изменения структур мембран способствуют снижению биосинтетической деятельности клеток и приводят к снижению активности окислительно-восстановительных процессов, что, в свою очередь, является причиной извращенного синтеза склеропротеинов, участвующих в образовании коллагенов. На протяжении ряда лет считали, что в генезе силикотического фиброза ведущая роль принадлежит иммунологическим реакциям. Возникновению иммунологической теории патогенеза силикоза способствовали некоторые морфологические и цитохимические особенности силикотического фиброза лёгких, в частности силикотического узелка, состоящего из коллагеновых волокон. Однако достаточно убедительных данных о роли иммунологических процессов в развитии силикотического фиброза пока не получено.

В настоящее время наибольшим признанием пользуются теории, согласно которым основными механизмами действия кварцевой пыли являются фагоцитоз, непосредственное влияние частиц кварца, имеющих на своей поверхности химически активные радикалы, на цитоплазму макрофагов, вызывающее повреждение мембран внутриклеточных органелл. Последнее нарушает процессы энергетического обмена в лёгочной ткани и способствует в последующем развитию коллагенов.

На основании экспериментальных био- и цитохимических, патоморфологических и электронномикроскопических данных была разработана схема последовательности изменений в лёгких, развивающихся при введении диоксида кремния: реакция лёгких на введение диоксида кремния как

на инородное тело. Появляются макрофаги, обладающие способностью фагоцитировать пылевые частицы; фагоцитоз частиц кварца осуществляется путем инвагинации цитолеммы макрофага, в результате чего частицы пыли оказываются внутри клетки – в фаголизосоме; вследствие взаимодействия диоксида кремния с белками и липопротеидами фагоцитоз сопровождается повреждением фаголизосомной оболочки и диффузией лизосомальных ферментов и кварца в гиалоплазму; лизосомальные ферменты и диоксид кремния вызывают разрушение других клеточных органелл, особенно митохондрий. Повреждение митохондрий характеризуется повышением проницаемости их мембран, потерей части кофакторов и снижением активности процессов окисления; в цитоплазме под влиянием проникших туда кофакторов (в частности, никотинамиддинуклеотида) активируются гликолитические дегидрогеназы; в результате торможения процессов окисления и активации гликолиза в макрофаге, а при его гибели в межклеточном пространстве лёгочной ткани накапливаются молочная кислота и другие недоокисленные соединения; среди недоокисленных соединений кетоглутарат оказывает специфическое активирующее действие на фермент протоколлагенпролингидроксилазу, являясь обязательным косубстратом при окислении пролина в оксипролин; активация синтеза коллагена может рассматриваться как своего рода компенсаторный процесс, создающий дополнительный путь окисления, снижающий накопление недоокисленных соединений.

Согласно иммунологической теории пневмокониозов, можно считать установленным, что силикоз невозможен без фагоцитоза кварцевых частиц макрофагами [275; 281]. Более того, установлено, что скорость гибели макрофагов пропорциональна фиброгенной агрессивности пыли [198; 219]. Гибель макрофагов – первый и обязательный этап в образовании силикотического узелка. Протеолитические энзимы, такие как металлопротеиназы и эластаза, высвобождающиеся из поврежденных макрофагов, в свою очередь также способствуют разрушению лёгочных структур. Фаза воспаления сопровождается репаративными процессами, при

которых факторы роста стимулируют выработку и пролиферацию мезенхимальных клеток, регулируют образование новых сосудов и эпителия в поврежденных тканях. Неконтролируемые механизмы неоваскуляризации и эпителизации могут легко привести к развитию фиброза [274]. Кроме того, фиброгенные частицы пыли самостоятельно активируют провоспалительные цитокины. Установлена важная роль фактора некроза опухоли α и интерлейкина-1 в развитии силикоза [364].

Анализ ранее проведенных исследований показал вероятность взаимосвязи механизмов воспаления, составляющих основу формирования пылевой ХОБЛ и производственного этиологического фактора. Известно, что при воздействии нерастворимых пылей («частиц») воспаление начинается с фагоцитоза частицы альвеолярным макрофагом и его активации [166]. В случае воздействия жидкостных аэрозолей и газов («молекул») воспалительный ответ инициирует прямое повреждение эпителия дыхательных путей внешним агентом [186]. Особенности патогенетических механизмов пылевой ХОБЛ в зависимости от этиологического фактора изучены недостаточно, что определяет актуальность продолжения исследований в данной области. С точки зрения медицинской практики, знание зависимости паттерна воспаления от экзогенного этиологического фактора ХОБЛ позволит оптимизировать лечение этих больных. Кроме того, специфические молекулярные компоненты ХОБЛ при развитии заболевания в результате воздействия разных производственных этиологических факторов – перспективное направление поиска диагностических маркеров, дифференцирующих пылевую ХОБЛ от ХОБЛ другой этиологии [216].

Угольные пласты часто содержат угольно-глинистую фракцию с повышенным содержанием SiO_2 , что может способствовать формированию пневмофиброза. Однако, основную пагубную роль в этом случае играют угольные частицы [113]. Имея аморфное строение и низкую твердость (2,5 единицы по шкале Мооса) супермелкие частицы размером до 1 мкм фагоцитируются нейтрофилами, мелкие частицы (до 5 мкм) захватываются

фагоцитами, что в дальнейшем приводит к возникновению воспалительного процесса. Более крупные частицы оседают в различных отделах трахеи и бронхов. Таким образом, помимо гравитационного фактора, следует непременно учитывать и дисперсность угольной пыли. Однако, этот показатель в нормативных документах не регламентируется. В литературных источниках лишь указывается, что степень дисперсности пыли определяет задержку пылевых частиц в органах дыхания. При этом тонкие фракции (0,1-10 мкм) проникают в глубокие отделы лёгких и там задерживаются (60-70%). Однако их значимость в развитии пылевых поражений может быть незначительна ввиду малой массы [317]. Между тем за рубежом при гигиеническом нормировании используются гравитационные данные не о всей массе пыли, а о количестве частиц с определенными геометрическими размерами, для чего используется понятие «респирабельной» пыли [50]. Различия клинических проявлений хронической пылевой болезни обусловлены также присутствием примесей металлов в угольных породах, которые следует учитывать при нормировании пыли в воздухе рабочей зоны.

При изучении патогенеза хронической пылевой болезни легких особое значение в повреждающем действии минеральной пыли придавалось усилению перекисного окисления липидов (ПОЛ) и связанному с ним фосфолипидного состава мембран [273]. В последние годы ставится под сомнение универсальность ПОЛ как первичного механизма повреждения мембран и формируется представление о том, что указанные процессы являются вторичными и им предшествует ряд биохимических изменений [289]. Перед исследователями, занимающимися изучением патогенеза, долгие годы неразрешимым был вопрос о том, каким образом мелкодисперсные и не оказывающие механического травмирующего действия, практически нерастворимые и нетоксичные угольные частицы реализуют свое неблагоприятное влияние на органы дыхания. В настоящее время установлено, что все многообразие патологических изменений, вызываемых пылью, обусловлены одной и той же причиной – её прооксидантным влиянием, то есть

способностью пылевых частиц стимулировать в лёгких длительное избыточное образование активных форм кислорода [297]. Многолетние систематические исследования показали, что в основе этого процесса лежат три механизма. Действие первого механизма патогенеза хронической пылевой болезни является результатом ответа иммунной системы, связанным с обезвреживанием угольной пыли – неинфекционного антигена экзогенного происхождения [23; 242]. На данном этапе главная роль принадлежит гуморальному и местному иммунитету. Роль клеточного иммунитета заключается в том, что с помощью клеток-киллеров (Тк-лимфоцитов эффекторов) уничтожаются перерожденные клетки. Угольная пыль контактирует с Т-лимфоцитами, В-лимфоцитами, зрелыми лейкоцитами и активированные макрофаги. Контакт осуществляется за счет неспецифических дисперсионных или гидрофобных свойств пыли. Механизмы контактирования заключаются в следующем. Антигены, встречаясь с Тк-эффекторами, рецепторы которых комплементарны к детерминантам антигена, вступают во взаимодействие, образуя комплекс «рецептор-антиген» [257]. При встрече с фагоцитами (активированным макрофагом и нейтрофилами) они прикрепляются рецепторами к мембранам. В результате контакта уровень потребления кислорода резко повышается, что получило название «дыхательного (респираторного) взрыва». При этом практически весь поглощенный кислород используется не на энергетические и не на пластические потребности клеток. Особая ферментная система, встроенная во внешнюю мембрану фагоцитов (НАДФН-оксидаза), изменяет электронную структуру молекулы кислорода, превращая ее в фактор бактерицидной защиты клеток – в кислородные радикалы O_2^- , обладающие амфотерными окислительно-восстановительными свойствами и участвующих во многих биохимических реакциях в клетке [316]. Посредством фермента супероксиддисмутазы (СОД) кислородный радикал синтезируется в пероксид водорода H_2O_2 . Это соединение достаточно стабильно в отсутствии металлов переменной валентности и может путем диффузии мигрировать в клетки и ткани, вызывая изменение ферментов и белков. Однако, возможны и другие трансформации H_2O_2 . Посредством

ферментов каталазы и глутатионпероксидазы пероксид водорода восстанавливается до молекулы воды без образования свободных радикалов [320]. При участии ионов металлов переменной валентности, чаще всего иона железа Fe^{+2} , происходит каталитическое превращение H_2O_2 в гидроксильный радикал HO . Интенсивность этих процессов зависит от химического состава, кристаллического строения и дисперсности пылевых частиц. Контактыванию комплекса «рецептор-антиген» с В-лимфоцитами и зрелыми лейкоцитами присущ иной механизм. Зрелый лейкоцит, имея рецепторы разной специфичности, стимулирует В-лимфоциты, специфичные к пылевым частицам, находящимся на поверхности лейкоцита [89; 98; 99; 100]. Далее В-лимфоциты под влиянием хелперных факторов клонируются с последующим воспроизведением определенных типов иммуноглобулинов. Пылевые частицы, являющиеся «новыми» для иммунной системы, стимулируют выработку IgM. В результате происходит настройка системы на борьбу с угольной пылью. Затем воспроизводится IgG, как более подвижный, вследствие чего вероятность его встречи с угольными частицами более высока. В процессе контакта частиц со слизистой оболочкой бронхов функциональные возможности плазматических клеток бронхов истощаются, что приводит к снижению секреторного IgA. Результатом иммунного ответа на воздействие пылевых частиц является, во-первых – мобилизация кислород-зависимой бактерицидной системы фагоцитов с выработкой свободных радикалов, во-вторых – изменение количества клеток и иммуноглобулинового состава гуморальной и местной иммунной системы. Избыточное образование активных форм кислорода может привести к дестабилизации и гибели самих фагоцитирующих клеток и оксидантному повреждению окружающих тканей. Одновременно активные формы кислорода оказывает токсическое действие на СОД лёгочной ткани, активность которой снижается уже на ранних стадиях заболевания. Активную роль играют и многочисленные ферменты, освобождающиеся из поврежденных активированных макрофагов и клеток окружающих тканей: трипсин, плазмин, тромбин, протеаза. В продуктах распада активированных макрофагов, погибших

после фагоцитоза минеральной пыли, содержатся многочисленные факторы, влияющие на дальнейший ход воспаления и фиброзного процесса. Среди них фактор, активирующий и усиливающий синтез коллагена, и фактор, привлекающий нейтрофилы [104]. Нейтрофильные лейкоциты, проникая через эндотелий капилляров, попадают в лёгочную паренхиму и бронхоальвеолярное пространство. Играя важную роль в фагоцитировании микроскопических пылевых частиц, они обладают более высокой способностью к генерации свободных радикалов, чем активированные макрофаги. Имеются данные о том, что в отличие от активированных макрофагов гранулоциты способны не только к внутриклеточной, но и внеклеточной генерации свободных радикалов. Им принадлежит большая роль в развитии воспалительного процесса и фиброзировании лёгочной ткани.

Второй фактор иммунного ответа – изменение количества взаимодействующих клеток, а также иммуноглобулинового состава гуморального и местного иммунитета, доступное лабораторному тестированию, способствует ранней диагностике хронической пылевой болезни. В целом действие 1-го механизма объясняется фиброгенностью и отчасти цитотоксичностью пылевых частиц [144; 291]. Однако, этими свойствами не исчерпываются эффекты и клинические проявления воздействия на организм твердых пылевых частиц [345]. Если проводить хронологию действия первого механизма патогенеза, то он соответствует стадии «предбронхита» и началу клинически очерченной I стадии. Состав накапливающихся вокруг пылевых частиц активных форм кислорода определяет второй механизм патогенеза. При действии 1-го механизма микроскопические и мелкие (до 4-5 мкм) пылевые частицы в основном фагоцитируются нейтрофильными лейкоцитами и активированными макрофагами. Более крупные частицы остаются относительно свободными и на их поверхности происходит генерация активных форм кислорода, заключающаяся в развитии каталитических реакций трансформации активного кислорода. Частицы практически не имеют каталитических центров, поэтому их воздействие обусловлено возникающими при активации макрофагов

супероксидными анион-радикалами НО [335]. Однако известно, что в угольно-породной пыли присутствует целая гамма металлов низкой концентрации [234]. Каталитические же свойства присущи только ионам металлов переменной валентности. Для активации каталитических свойств необходим перевод ионов данных металлов в низшую степень валентности. Подобный перевод осуществим при добавлении многочисленных восстановительных элементов, которые генерируются ферментами лейкоцитов [317]. Процесс трансформации активных форм кислорода на поверхности угольных частиц становится по-настоящему каталитическим, непрерывным, в присутствии ионов переходных металлов низшей валентности.

Третий молекулярный механизм патогенеза имеет место при фагоцитозе угольно-породной пыли, при котором происходят внутриклеточная генерация активированных форм кислорода и гибель кониофагов (активированных макрофагов и нейтрофилов, поглотивших угольные частицы). Кониофаги не только длительное время остаются жизнеспособными, но и увеличиваются в объеме, в них возрастает число и размеры органелл: митохондрий, лизосом и пр. Происходит их «рабочая» гипертрофия на внутриклеточном уровне [232]. Гипертрофированные кониофаги нуждаются в повышенном потреблении кислорода, однако, при этом на единицу массы потребление кислорода уменьшается (из-за прогрессивного снижения отношения площади поверхности кониофага к его массе при увеличении размеров). К тому же создаются дополнительные затруднения для диффузии кислорода к цитоплазме. Со временем поступление кислорода к митохондриям становится недостаточным. Внутриклеточная гипоксия нарушает режим их работы и начинается интенсивное образование НО. Сразу включается третий механизм внутриклеточной генерации активированных форм кислорода, сопровождающийся гибелью кониофагов, которая может произойти под влиянием любых практически нерастворимых частиц. Для этого потребуются только различные уровни запыленности воздуха и длительность пребывания в запыленной атмосфере. Третий механизм патогенеза соответствует 2-ой и 3-ей

стадиям хронической пылевой болезни. Активация клеток и генерация ими активных форм кислорода определяет судьбу кониофагов, что определяется атрофическими и склерозирующими изменениями всех структур бронхиального дерева с нарушением моторики бронхов и гиперсекреции уже на начальных стадиях заболевания [15].

Механизмы воздействия угольной пыли определяют три специфические особенности патоморфологии: частоту поражения респираторного тракта, генез обструктивного синдрома, условия необратимости течения заболевания. Угольная пыль, вызывая физиологическую активность макрофагов, удаляется из легких преимущественно внутри кониофагов по мукоцилиарному эскалатору респираторного тракта. Такой путь приводит, главным образом, к развитию «бронхита выведения», когда патоморфологические изменения в лёгких вызывают гипертрофированные кониофаги, продуцирующие агрессивные активные формы кислорода. Диффузионно-склерозирующий процесс может возникать в лёгочной ткани при более высокой пылевой нагрузке, меньшем времени жизнедеятельности гипертрофированного кониофага и, следовательно, большей доли пыли, удаляемой по лимфатическим путям. Сохранение кониофагом жизненной активности способствует развитию обструктивного синдрома и эмфиземы легких. Ключевую роль в этом процессе играют кислородные радикалы и пероксид водорода, инактивирующие ингибиторы протеазы, в частности, α_1 -антитрипсин [194]. В результате возникает хроническая недостаточность ингибиторов протеаз, ведущая к деструкции коллагенового и эластичного каркаса лёгких. Тонкие эластичные волокна межальвеолярных перегородок разрушаются быстрее, чем их пучки в стенках бронхов, возникает постоянное сужение просвета респираторных путей, особенно резко выраженное в бронхиолах, лишенных хрящевого остова. Развивается обструктивный синдром, в основе которого лежит нарушение равновесия эластичного натяжения между бронхами и лёгочной паренхимой. При спокойном дыхании воздухообмен может оставаться в норме. При физической нагрузке быстро развивается дыхательная недостаточность.

Значительные физические напряжения могут способствовать развитию бронхоспазма – астмы физического усилия. Со временем пылевая болезнь лёгких с выраженным обструктивным синдромом при очередном обострении переходит в необратимое прогрессирование, обусловленное в основном угнетением кислородозависимой бактерицидной системы лейкоцитов. Подавление свободнорадикального окисления лейкоцитов оказалось тем выраженнее, чем распространеннее атрофические изменения слизистой бронхов. Изменение функционального состояния лейкоцитов преследует цель предотвращения дальнейшего разрушения лёгочной паренхимы в процессе элиминации из органов дыхания пылевых частиц и микробов. Однако, это ослабляет защиту воздухопроводных путей от проникновения возбудителей инфекции, так как активные формы кислорода составляет основное бактерицидное оружие клетки. Таким образом, замыкается порочный круг, лежащий в основе развития ХОБЛ: открываются «входные ворота» респираторной инфекции и процесс становится необратимым [83].

1.3 Сравнительная эффективность бронхолитических средств в терапии пылевой ХОБЛ

Бронхолитики занимают центральное место в лечении ХОБЛ [88; 283]. Они уменьшают выраженность клинических симптомов заболевания, повышают физическую активность, уменьшают отёк слизистой бронхиального дерева [214], а также удлиняют бронхорасширяющий эффект короткодействующих β_2 -агонистов [108].

Бронхолитики короткого действия (тиотропия бромид, сальбутамол, фенотерол) назначаются при купировании обострений и поддерживающей терапии ХОБЛ в режиме «по требованию» для уменьшения выраженности одышки, ночной симптоматики, повышения толерантности к физической нагрузке [80; 151].

В настоящее время для лечения ХОБЛ используют 3 категории лекарственных средств: антихолинергические средства, β_2 -агонисты и

метилксантины. Препараты всех трёх категорий улучшают функцию лёгких больных ХОБЛ, но применение метилксантинов ограничено узкими рамками терапевтической эффективности, высокой вероятностью кардиотоксичности и относительно слабым бронхорасширяющим эффектом [141].

Тиотропия бромид является одним из основных бронходилататоров для лечения ХОБЛ [153]. Препарат воздействует на основные патофизиологические механизмы, развивающиеся при данном заболевании, обладает бронхорасширяющим, противоотёчным и противовоспалительным действием [129]. Длительное бронхолитическое действие его связано с блокадой M₃-рецепторов. Установлено, что тиотропия бромид предотвращает влияние ацетилхолина на высвобождение лейкотриена В₄ и может уменьшать активность нейтрофилов при ХОБЛ, косвенно оказывая противовоспалительное и, соответственно, противоотечное воздействие на стенку бронхов [208].

Показано, что в группе получавших тиотропия бромид, по сравнению с группой плацебо, было достоверно отсрочено время 1-го обострения болезни почти на 100 дней, уменьшилось число обострений и их длительность на 35 % и 37 % соответственно [267]. Применение тиотропия бромида у больных ХОБЛ приводило к сокращению частоты обострений заболевания в течение года более чем на 50 %.

Основной характеристикой ХОБЛ является ограничение воздушного потока, обусловленное частично обратимой обструкцией дыхательных путей, нарастающей с течением времени. В этой связи была изучена эффективность тиотропия бромида на показатели бронхиальной проходимости [268]. Установлено, что к концу 1-го месяца лечения тиотропия бромидом средний показатель объёма форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) был выше исходного на $128,2 \pm 10,5$ мл, а в группе контроля он составил $32,2 \pm 9,5$ мл, к концу 1-го года данный показатель увеличился на фоне приема тиотропия бромида, в группе контроля наблюдалась тенденция к его значительному снижению. У больных, получавших тиотропия бромид, форсированная жизненная ёмкость лёгких (ФЖЕЛ) к концу 1-го года лечения увеличилась на

$2,97 \pm 0,03$ л, в группе контроля отмечено снижение этого показателя на $2,65 \pm 0,03$ л. Суточная потребность в сальбутамоле в течение первых 3 месяцев была сопоставимой в обеих группах ($2,86 \pm 0,14$ и $2,97 \pm 0,14$ ингаляции в сутки), но к концу 1-го года больные получавшие традиционное лечение, использовали сальбутамол на 4 ингаляции в неделю чаще, чем больные принимавшие тиотропия бромид. Проводимая терапия благоприятным образом сказывалась на частоте и тяжести обострений. Количество пациентов с одним и более случаев обострения в течение года было меньше в группе больных, получавших тиотропия бромид – 45,9 %, тогда как в группе контроля – 56,3 %. Проводимая терапия приводила к уменьшению числа обострений на одного пациента в год – на 31,6 %, числа дней обострений на одного пациента в год – на 25,3 % ($p < 0,05$). Качество жизни клинически значительно улучшилось к концу исследования у 49,0 % больных основной и только у 27,0 % группы контроля. Снижение числа обострений при ХОБЛ в результате длительного приема бронхолитиков согласуется с данными о феномене повышения ими функционального лёгочного резерва, противовоспалительной активности, способности снижать лёгочную гиперинфляцию [284]. В одном из исследований с участием 921 больного ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения показано, что назначение тиотропия бромида в дозе 18 мкг в сутки в течение одного года вызывает достоверное улучшение показателей бронхиальной проходимости и снижение частоты обострений (в среднем на 47 %). В других исследованиях, продолжавшихся 12 месяцев, установлено, что тиотропия бромид превосходит по эффективности ипратропиум бромид на показатели бронхиальной проходимости и качества жизни [314]. Тиотропия бромид оказывает более выраженное бронхолитическое действие, уменьшает выраженность одышки по сравнению с β_2 -агонистом длительного действия сальметеролом и плацебо. Тиотропия бромид, обладающий кинетической селективностью по отношению к M_1 - и M_3 -холинорецепторам, обеспечивающий 24-часовую бронходилатацию и уменьшающий лёгочную гиперинфляцию, получил в последние годы признание в клинической практике лечения ХОБЛ. На протяжении 4-х летнего периода у

пациентов, получавших тиотропия бромид, абсолютный прирост показателя ОФВ₁ составил от 87 до 103 мл. Средний абсолютный общий показатель качества жизни на протяжении всего исследования оставался достоверно лучшим (на 2,3 – 3,3 единицы; $p < 0,001$) у пациентов, получавших тиотропий, по сравнению с группой плацебо. Применение тиотропия бромида на 14 % снижало риск развития обострений ХОБЛ, связанных с ними госпитализаций. Комбинированные препараты, содержащие ипратропиум бромид и фенотерол или сальбутамол, обладают более выраженной бронхолитической активностью, чем каждый из компонентов в отдельности.

Бронхолитики длительного действия (сальметерол, иформотерол / тиотропий) улучшают бронхиальную проходимость, переносимость физической нагрузки, уменьшают гиперинфляцию лёгких, выраженность одышки, в том числе и ночью, потребность в короткодействующих бронхолитиках, частоту обострений и повышают качество жизни пациентов [231].

Результаты исследований влияния бронхолитиков на переносимость физической нагрузки при ХОБЛ оказались неоднозначными [128]. Так, формотерол не улучшал результатов пробы с 6-ти минутной ходьбой по сравнению с плацебо, а сальметерол не увеличивал дистанции, пройденной в 6-минутной пробе. Тщательно разработанный велоэргометрический тест, примененный в небольшом исследовании с возрастающей физической нагрузкой, позволил выявить значительное влияние формотерола на время достижения усталости. Более оптимистичными оказались итоги изучения тиотропия бромида. В исследованиях, включавших более 50 пациентов, использовали велоэргометрический тест и сравнивали действие тиотропия бромида и плацебо на переносимость нагрузки (по шкале одышки Борга). Показано, что тиотропия бромид по сравнению с плацебо улучшал переносимость физической нагрузки.

Монотерапия сальметеролом не приводила к сокращению частоты обострений, в то время как сочетание сальметерола с ипратропиумом, позволило добиться поставленной цели [153]. У пациентов с регулярными обострениями в

анамнезе сальметерол сокращал их частоту, но не оказывал существенного влияния на обострения, равно как не уменьшал частоту их развития по сравнению с теофиллином. Таким образом, тиотропий сокращал частоту обострений за 12-месячный период наблюдения по сравнению с плацебо и ипратропием. Сальметерол существенно не уменьшал частоту обострений в сравнении с плацебо при длительном приеме, в то время как комбинация сальметерола и ипратропия оказывалась эффективной для предотвращения обострений. Формотерол в дозе 24 мкг защищал от развития тяжелых и среднетяжелых обострений на протяжении годовичного периода наблюдения, а в меньших дозах сокращал частоту лёгких (сезонных) обострений.

Комбинация сальметерола и ипратропия также не улучшала общего показателя качества жизни по сравнению с плацебо, хотя и было отмечено клинически и статистически значимое улучшение по шкале симптомов SGRQ (SaintGeorgeRespiratoryQuestionnairehospital). Только в одном исследовании было выявлено значительное влияние сальметерола на состояние здоровья в сравнении с плацебо, причем результат использования низких доз (50 мкг дважды в день) сальметерола был лучше результата использования высоких доз (100 мкг дважды в день). Это объясняется более частым развитием тремора в группе пациентов, получавших высокие дозы. Эффекты стимуляции центральной нервной системы могли приводить к нарушениям сна и ухудшать общее состояние здоровья, что нивелировало улучшение, обусловленное уменьшением респираторных симптомов [267].

При обострении бронхообструктивного синдрома сочетанное применение формотерола и тиотропия бромидна на фоне системных глюкокортикостероидов и антибактериальной терапии уже в первые часы обеспечивает более выраженный бронхолитический эффект и улучшает сатурацию кислорода по сравнению с монотерапией длительнодействующими бронхолитическими препаратами [129].

Комбинированное применение бронхолитиков с различными механизмами и длительностью действия более эффективно и, с большей вероятностью,

уменьшает частоту обострений ХОБЛ, чем каждое лекарственное средство в отдельности. У больных, с преимущественно тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ, на фоне сочетанного применения бронхолитической терапии наблюдалось значительное сокращение потребности в сальбутамоле, улучшение утреннего показателя пиковой скорости выдоха, уменьшение одышки в большей степени, чем монотерапия каждым из препаратов [208].

Все бронхолитические препараты характеризуются высокой безопасностью и хорошей переносимостью [1]. Сообщалось о возникновении сухости во рту при применении тиотропия (эффект, характерный для антихолинергических средств), однако выраженность её была умеренной и не требовала прекращения лечения. При лечении формотеролом в одном из исследований отмечалось нарастание тахикардии и тремора, что являлось эффектом, присущим β_2 -агонистам. При использовании обычных доз это не вызывало серьёзных проблем, за исключением случаев, когда исходно отмечались аритмии и гипоксемия. В одном исследовании при назначении сальметерола возникали нежелательные эффекты со стороны ЛОР-органов, но это не было отмечено в других исследованиях. Применение сальметерола в дозе 100 мкг сопровождалось более частым возникновением тремора.

1.4 Влияние глюкокортикостероидов на течение ХОБЛ

Воспалительный характер ХОБЛ объясняет целесообразность использования в качестве противовоспалительной терапии глюкокортикоидных гормонов (ГКГ) [161]. Эффект их напрямую связан с воздействием на клетки и медиаторы воспаления. Ожидалось, что ГКГ окажут сходное воздействие и на воспалительную реакцию при ХОБЛ, уменьшая видимые признаки воспаления в стенке бронхов и повреждение эпителия [247]. Однако, как показали дальнейшие исследования, при ХОБЛ даже высокие дозы системных ГКГ не вызывали уменьшения количества клеток воспаления в дыхательных путях [256]. Серьёзным недостатком системных ГКГ является высокий риск побочных эффектов. Обоснованы опасения при назначении системных ГКГ людям

пожилого возраста. Такая терапия даже на протяжении короткого срока может привести к развитию серьёзных побочных реакций, включая тромбозы. При обострении ХОБЛ приём системных ГКГ даже в виде коротких курсов повышает риск развития инфаркта миокарда в 2 раза, а при дозе ГКГ > 25 мг/сутки – в 3,2 раза [277].

Роль ингаляционных ГКГ в терапии ХОБЛ до сих пор остается противоречивой, несмотря на весьма длительный период их применения в общей практике. Проведенные клинические исследования продемонстрировали отсутствие влияния длительной монотерапии ингаляционными ГКГ на уровень снижения ОФВ₁. Исследование ISOLDE показало положительное влияние длительной терапии ингаляционными ГКГ в отношении количества обострений ХОБЛ [278].

Большинство рандомизированных клинических исследований ХОБЛ, проведенных за последние 10 лет, свидетельствуют об уменьшении выраженности симптомов и числа обострений заболевания, улучшении качества жизни больных при длительном использовании ингаляционных ГКГ [285]. Показано также, что назначение их снижает риск госпитализации и улучшает выживаемость.

Заслуживают внимания результаты исследования, в котором изучали клетки воспаления в биоптатах стенки бронхов у больных ХОБЛ различной степени тяжести до и после 3-месячного лечения ингаляционным флутиказон пропионатом в дозе 1000 мкг/сут. Значительное уменьшение тяжести симптомов у больных, получавших флутиказон пропионат, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, сопровождалось выраженным снижением количества тучных клеток в слизистой бронхов (в среднем на 65%) и статистически значимым увеличением количества нейтрофилов. Количество макрофагов практически не изменялось. Достигнутое клиническое улучшение было обусловлено влиянием ингаляционных ГКГ на тучноклеточный компонент воспаления, но не на основные звенья патогенеза ХОБЛ. Уменьшением количества тучных клеток в слизистой дыхательных путей можно объяснить

некоторое улучшение бронхиальной проходимости у больных ХОБЛ при кратковременном приёме стероидов, поскольку существует прямая зависимость между количеством тучных клеток в слизистой бронхов и гиперсекрецией бронхиальной слизи [45].

Попытки воздействия на такие характерные для ХОБЛ гуморальные медиаторы воспалительной реакции, как интерлейкин 8 и фактор некроза опухоли альфа, с помощью системных или ингаляционных ГКГ оказались в основном безуспешными. Большинство рандомизированных клинических исследований, проведенных за последние 10 лет, свидетельствуют об уменьшении выраженности симптомов и числа обострений заболевания, медиаторов воспаления, улучшение качества жизни больных при длительном использовании ингаляционных ГКГ [285]. В исследовании, оценивавшем эффективность терапии флутиказоном + сальметеролом, флутиказоном или сальметеролом и плацебо у больных ХОБЛ, продемонстрировано улучшение показателей лёгочной функции у пациентов, получавших как флутиказон в комбинации с сальметеролом, так и в виде монотерапии, независимо от обратимости ОФВ₁ на момент рандомизации [313]. Сходные результаты были получены и другими авторами, которые изучали эффективность длительной терапии при ХОБЛ флутиказоном в дозе 250 мкг в сутки [339].

Результаты исследований по применению ингаляционных ГКГ при стабильной ХОБЛ показали, что эти препараты не оказывают существенного влияния на прогрессирование заболевания, прежде всего на показатели спирометрии, однако уменьшают частоту обострений, положительно влияют на состояние здоровья больных и, возможно, смертность [272].

Влияние на смертность ингаляционных ГКГ отражено в мета-анализе 5 рандомизированных исследований, где показано, что их приём сопровождался снижением смертности на 16% по сравнению со смертностью больных, не получавших ГКГ [246; 298].

Обнадеживающие факты повышения эффективности ингаляционных ГКГ при стабильной ХОБЛ получены при их сочетанном применении с

адреномиметиками длительного действия [43]. Сочетанное применение 50 мкг сальметерола и 500 мкг флутиказона приводило к существенному приросту пиковой скорости выдоха в 3 раза, по сравнению с изолированным использованием указанных препаратов. Частота обострений снизилась на 43%, в то время как один флутиказон уменьшал число обострений только на 35%.

Надежды, связанные с результатами первых исследований по применению ингаляционных ГКГ при ХОБЛ, показавших небольшое, но статистически значимое замедление снижения ОФВ₁ (на 20 мл в год) под их воздействием, сменились затем разочарованием, вызванным данными нескольких крупных многоцентровых исследований, в которых оценивали влияние гормонов на показатели ОФВ₁. Несмотря на различия дизайна и критериев включения / исключения этих исследований, они неизменно демонстрировали отсутствие значимого влияния ингаляционных ГКГ на прогрессирующее снижение ОФВ₁ у пациентов с ХОБЛ [42].

В результате проведенных исследований установлено, что лечение ингаляционными ГКГ на 30 % снижает риск обострений ХОБЛ и убедительно подтверждено, что эти препараты играют важную роль в уменьшении частоты и тяжести обострений данного заболевания [352]. У 124 больных ХОБЛ в фазу обострения изучена эффективность ингаляционного ГКГ – будесонида в сочетании с сальбутамолом. По окончании лечения к 3-4 недели у всех больных ХОБЛ наступило улучшение состояния, заключающееся в нормализации температуры, уменьшении кашля и выделяемой мокроты, одышки. У больных основной группы показатель коэффициента интегральной тоничности (КИТ) по данным интегральной реографии уменьшился с $2,728 \pm 0,033$ до $0,864 \pm 0,612$ $p < 0,05$; в группе контроля с $2,675 \pm 0,049$ до $1,384 \pm 0,030$, $p < 0,05$. Анализ результатов, полученных в ходе исследований, показывает, что включение при обострении заболевания в терапию больных ХОБЛ такой комбинации улучшает непосредственные результаты лечения. Длительная поддерживающая терапия в течении года отличалась высокой эффективностью по данным клинических и лабораторных тестов. Эти препараты обладают высокой фармакоэкономической

эффективностью. Условная стоимость (доза / количество) бенакорта (будесонида) в 3,3-16,6 раза ниже, чем стоимость других ингаляционных ГКГ.

С учетом доказанного синергизма между длительно действующими β_2 -адреномиметиками и ингаляционными ГКГ изучалась эффективность 52-недельной терапии ХОБЛ фиксированной комбинацией сальметерола и флутиказон пропионата по сравнению с монотерапией каждым из этих препаратов [121]. Результаты этого исследования показали, что при ХОБЛ эффективность сальметерола в сочетании с флутиказон пропионатом значительно превосходит монотерапию сальметеролом или флутиказон пропионатом в тех же дозах. В группе комбинированной терапии число дней, когда больные не нуждались в β_2 -адреномиметиках короткого действия было достоверно большим, а количество обострений ХОБЛ, требующих назначения системных ГКГ – существенно меньшим по сравнению с пациентами, получающими монотерапию.

Оценка эффективности лечения 128 больных тяжелой ХОБЛ в амбулаторно-поликлинических условиях с использованием комбинированной фармакотерапии тиотропия бромидом и беклометазондипропионатом показала, что их одновременное использование в течении 12 недель более чем в 2 раза способствовало уменьшению клинических проявлений болезни, снижению уровня провоспалительного интерлейкина 8, а также уменьшению потребности в короткодействующих бронходилататорах с $5,4 \pm 1,6$ до $4,1 \pm 1,3$ ингаляций в сутки. Одновременно с этим, у обследованных больных переносимость физической нагрузки в тесте с 6-минутной ходьбой увеличилась на 13% [68].

1.5 Современные аспекты терапии гипоксии при ХОБЛ. Роль и место гипербарической оксигенации в лечении ХОБЛ

Задачами терапии обострения ХОБЛ являются выяснение и устранение причин обострения, снижение нагрузки на респираторный аппарат (повышение проходимости дыхательных путей), повышение силы и выносливости дыхательной мускулатуры, мобилизация и удаление бронхиального секрета,

повышение качества жизни. Исследование качества жизни является важным показателем контроля течения ХОБЛ, который позволяет дополнить данные мониторинга ФВД, отражающие преимущественно функциональный статус пациента. Качество жизни, связанное со здоровьем, рассматривается как главный показатель эффективности лечения ХОБЛ, так как оно коррелирует со снижением легочной функции, толерантностью к физическим нагрузкам и затратами на медицинскую помощь. Недостаточная эффективность существующих способов медикаментозной терапии и последовательной системы реабилитации пациентов приводят к росту удельного веса тяжелых форм патологии [24; 136].

Прогрессирование ХОБЛ практически всегда сопряжено с нарастанием бронхоспазма, и поэтому при длительном течении заболевания назначение β_2 -адреномиметиков становится неизбежным. В случае политерапии идеальным с точки зрения терапевтической эффективности и наиболее удобным для пользования считается комбинация М-холинолитика и β_2 -адреномиметика. Синергизм препаратов в данной комбинации позволяет добиваться желаемого терапевтического эффекта при использовании более низких доз препаратов, входящих в его состав, следовательно, существенно уменьшить количество побочных эффектов. Агонисты β_2 -адренорецепторов значительно снижают бронхиальное сопротивление на выдохе (на 25 %), предотвращают развитие постнагрузочного бронхоспазма, но незначительно влияют на показатели ФВД: прирост ОФВ₁ составляет 7% [230]. Системные ГКГ назначают при тяжелом течении ХОБЛ или при недостаточной эффективности проводимой терапии. Они уменьшают проявления симптомов, снижают гиперреактивность бронхов, уменьшают количество обострений при длительной терапии, но не оказывают значимого влияния на проходимость бронхов и прогрессирование заболевания [15].

Роль применения препаратов, стимулирующих дыхание, окончательно не установлена. С реабилитационной целью применяются нормобарическая гипоксическая терапия и синглетно-кислородная терапия. В терапии обострения

ХОБЛ также применяются иммуномодуляторы, восстанавливающие измененные компоненты иммунитета, снижающие риск повторных инфекций и, как следствие, улучшающие качество жизни пациента. Известно, что дисбаланс в системах перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у пациентов с ХОБЛ выражен как в период обострения, так и в период ремиссии, и связан с активностью воспалительного процесса.

В последнее время все чаще подчеркивается, что системные проявления ХОБЛ в значительной степени определяют состояние больного и влияют на прогноз [23; 65]. ОФВ₁ не отражает системных проявлений ХОБЛ и поэтому не может рассматриваться как единственный прогностический фактор заболевания. В одном из исследований изучены предикторы летального исхода в когорте 207 пациентов с ХОБЛ, из которых 25 пациентов умерли. Факторами риска смерти при ХОБЛ оказались увеличение степени бронхообструкции и выраженности одышки по шкале Медицинского исследовательского совета, а также уменьшение индекса массы тела и дистанции в тесте с 6-минутной ходьбой. Авторы объединили эти параметры в индекс BODE (Bodymassindex, Obstruction, Dyspnea, Exercise) и подтвердили валидность предложенного ими индекса в проспективном исследовании с участием 625 больных с ХОБЛ, из которых 162 умерли в течении периода наблюдений от респираторных и других причин. У пациентов с более высоким индексом BODE риск смерти был выше. Этот индекс в значительно большей степени, чем стадия заболевания по классификации GOLD коррелирует с показателем качества жизни. Ряд публикаций свидетельствует о том, что BODE-индекс может уменьшаться при проведении интенсивных реабилитационных и лечебных мероприятий [248], поэтому он может быть использован в качестве одного из критериев оценки эффективности терапии [210; 250; 260].

Утомление респираторной мускулатуры, сопряженное с гипоксемией и гиперкапнией, требует неинвазивной вентиляции легких и пролонгированной оксигенотерапии [5]. Развитие острой дыхательной недостаточности у больных ХОБЛ сопровождается высокой летальностью – до 40 %, которая за последние

годы имеет тенденцию к росту [17]. Острая дыхательная недостаточность у этих пациентов требует активной и порой длительной респираторной терапии. Наиболее частые причины резкого ухудшения состояния у данной категории больных – трахеобронхит, пневмония, тромбоэмболия ветвей легочной артерии и повышенная физическая нагрузка. Для обострения хронической дыхательной недостаточности характерны дискоординация сокращения дыхательных мышц, высокая легочно-артериальная гипертензия, низкий дыхательный объём, гиперкапния и некомпенсированный респираторный ацидоз со снижением рН артериальной крови до 7,3 и ниже. На начальных стадиях субкомпенсации у больных ХОБЛ хороший эффект был получен при использовании электрической стимуляции диафрагмы, которую проводят сеансами по 20-30 минут несколько раз в день в зависимости от состояния пациента и его индивидуальной толерантности к данному способу дыхательной терапии.

В настоящее время одним из методов респираторной поддержки при обострении хронической дыхательной недостаточности является вспомогательная вентиляция легких через носовую или лицевую маску – не инвазивная вспомогательная вентиляция лёгких [10]. Рекомендуют с этой целью использовать либо режим с заданным объемом, либо метод поддержки вентиляции давлением, указывая, что последний позволяет лучше компенсировать возможную утечку вдыхаемого газа [254; 262; 266; 290; 365]. Неинвазивная вспомогательная вентиляция лёгких позволяет значительно снизить летальность при острой дыхательной недостаточности у больных с ХОБЛ по сравнению с группой, в которой применяли искусственную вентиляцию лёгких [249]. Однако метод не следует применять у больных с выраженной артериальной гипотонией (систолическое давление ниже 70 мм рт. ст., неконтролируемой аритмией, недавно перенесенным инфарктом миокарда (до 2 мес. со дня развития), обструкцией верхних дыхательных путей, а также при невозможности обеспечить адекватный дренаж бронхиального дерева и неспособности больного сотрудничать с персоналом. Такая методика обеспечивает более высокое PaO_2 и транспорт кислорода, а также в большей мере

снижает шунтирование крови в лёгких, чем поддержка давлением, способствует значительно большему снижению лёгочной гипертензии и в меньшей мере угнетает центральную гемодинамику. Рекомендуется проводить ее через мундштук с рабочим давлением 2-3 кгс/см² (вначале не более 2 кгс/см²), частотой вентиляции 100 циклов в минуту с постепенным повышением до 150 в минуту и отношением вдох : выдох – 1:3 сеансами по 30 минут 4-8 раз в сутки. Однако параметры вентиляции следует подбирать строго индивидуально, ориентируясь на клинические признаки, результаты анализов газов крови и субъективные ощущения пациента. При выраженном повышении бронхиального сопротивления (ОФВ₁ менее 40 % от должного) эффективность этой методики существенно снижается, и ее рекомендуется применять сеансами продолжительностью не более 20 минут для улучшения дренирования трахеобронхиального секрета. Перед сеансами проводят ингаляцию симпатомиметиков, а между сеансами продолжают ингаляцию кислорода. Внедрение неинвазивной вспомогательная вентиляция лёгких позволило в последние годы шире применять респираторную поддержку на дому, что особенно важно для больных с хронической дыхательной недостаточностью. Это позволяет значительно улучшить качество жизни пациентов, разгрузить респираторные отделения и использовать такие методы на более ранних этапах обострения хронической дыхательной недостаточности.

Длительная кислородная терапия, согласно стратегии GOLD, в настоящее время является единственным методом лечения, замедляющим прогрессирование ХОБЛ и улучшающим выживаемость у пациентов с хронической гипоксией [58]. Данные многочисленных физиологических исследований показали, что кислородотерапия при физической нагрузке может увеличить длительность нагрузки и/или уменьшить тяжесть одышки в конце нагрузки [124-125; 211]. Это отражает более медленное развитие динамической гиперинфляции, которая может быть обусловлена подтвержденным снижением потребности в вентиляции и активации хеморецепторов на фоне дыхания кислородом при нагрузке. Данные изменения происходят и у больных с

гипоксемией в покое, и у больных без гипоксемии; их результатом может стать улучшение качества жизни пациентов, получающих кислородотерапию амбулаторно.

Кислородотерапия уменьшает затраты энергии на дыхание и минутную вентиляцию – механизм, который, несмотря на продолжающиеся споры вокруг него, помогает уменьшить ощущение одышки. В результате в практику вошла краткосрочная интенсивная кислородотерапия («кислородный толчок») с целью уменьшения тяжелой одышки, которая, например, возникает после подъема по лестнице [321]. Однако было показано, что использование «кислородного толчка» перед нагрузкой или после нее не обеспечивает уменьшения симптомов ХОБЛ. Кислородотерапия в результате ее первичного гемодинамического эффекта предупреждает прогрессирование лёгочной гипертензии. Длительная кислородотерапия улучшает общую реактивность организма, моторные реакции, физическое состояние и положительно влияет на психологический статус больных [39]. В некоторых центрах в последнее время все большее распространение получает метод доставки кислорода при помощи транстрахеального катетера. В условиях интенсивной терапии этот метод чаще применяют у пациентов с трахеостомой. В целом выбор средства доставки зависит от эффективности, надежности и удобства для больного.

Многим пациентам требуется кислородотерапия на протяжении не менее 3-4 недели, так как период разрешения дыхательной недостаточности может быть длительным. Если после 1-2 месяца от начала обострения заболевания PaO_2 не превышает 55 мм рт. ст., решается вопрос о назначении длительной кислородотерапии в домашних условиях [57].

Важным аспектом совершенствования лечения и профилактики обострений ХОБЛ является расширение существующего арсенала средств и выбор наиболее эффективных методов, способных воздействовать на патологический процесс, лежащий в основе ХОБЛ, и дающих минимальные побочные эффекты.

Одним из ведущих методов, нормализующих потребление и коэффициент использования кислорода, повышающих эффективность дыхательной системы,

является гипербарическая оксигенация (ГБО). ГБО является методом интенсивной терапии и используется как один из методов респираторной медицинской реабилитации. ГБО патогенетически обоснована для лечения пациентов с ХОБЛ пылевой этиологии [58]. Саногенез данного метода объясняется прямым действием (ликвидация гипоксической, циркуляторной и тканевой гипоксии), а также выраженными адаптогенными и биомодулирующими эффектами, позволяющими привести к физиологической норме гомеостаз и регуляторные системы за счет перестройки метаболических, биоэнергетических процессов, что сопровождается повышением иммунореактивного статуса, противовоспалительного потенциала и толерантности к различным неблагоприятным (болезнетворным) факторам. Также повышенная плотность дыхательной смеси затрудняет выдох, который становится активным, что приводит к уменьшению гиперинфляции, коррекции респираторной мышечной дисфункции.

При проведении повторных сеансов ГБО развиваются «перекрестные защитные эффекты» и происходит формирование «системного структурного следа», которые во многом определяют выраженность и стойкость лечебного эффекта. Научные исследования в большинстве случаев подтверждают эффективность профилактического использования ГБО у больных ХОБЛ в период высокой заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями, что приводит к уменьшению количества обострений, снижению степени их тяжести, уменьшению количества дней нетрудоспособности. Перемежающийся характер воздействия ГБО уменьшает повреждающее действие активных форм кислорода: включаются механизмы адаптации, которые приводят к возрастанию активности гасителей перекисного окисления липидов и уравнивают негативные последствия дополнительной продукции свободных радикалов [81; 203]. Добавление гипероксического компонента к гипоксии, т.е. адаптация к гипоксии-гипероксии эффективно предупреждает повышение чувствительности тканей к свободнорадикальному окислению и высоко затратный синтез рефолдинговых и гипоксических белков,

наблюдающийся при гипокинезии различной длительности и истощающей физической нагрузке.

Одним из главных механизмов, обеспечивающих адаптацию сердца к гипероксии, является увеличение мощности антиоксидантных ферментных систем миокарда в ответ на периодически повторяющееся усиление генерации свободных радикалов кислорода. Подобное тренирующее действие ГБО открывает перспективу для повышения резистентности организма ко многим другим воздействиям, в основе повреждающего действия которых лежит активация продукции свободных радикалов кислорода и перекисного окисления липидов [81].

Вопрос о влиянии ГБО на показатели центральной гемодинамики остаётся дискуссионным. По данным некоторых авторов изменения гемодинамики при лечении ГБО должны характеризоваться поддержанием или снижением сердечного выброса, увеличения которого расценивается как начало проявления токсичности кислорода. Под влиянием ГБО у больных с ишемической болезнью сердца и недостаточностью кровообращения имеется несомненная тенденция к нормализации гемодинамики [145-146]. Эта направленность определяется динамикой объемной скорости выброса. Отмечены её снижение при гиперкинетическом типе кровообращения, несущественные изменения при эукинетическом и рост при гипокинетическом типе гемодинамики. К настоящему времени достаточно подробно изучены реакции здорового сердца на терапевтические режимы ГБО. К ним следует отнести снижение минутного объёма сердца, в основе которого лежат брадикардия и уменьшение ударного выброса, а также ограничение сократительной функции миокарда, опосредованное нейрогуморальными механизмами [149]. Умеренная активация процессов перекисного окисления липидов, отмечаемая на фоне ГБО, не дает отрицательного инотропного эффекта.

Однако, при воздействии кислорода окружающей среды с давлением 1 атм. лёгкие являются первым органом, болезненно реагирующим на токсическое действие кислорода. Нарушение функции лёгких происходит при воздействии

кислорода, превышающего порог парциального давления 0,05-0,06 МПа. Выше этого порога природа и скорость развития физиологических и клинических проявлений зависят от дозы кислорода (парциального давления и длительности воздействия) и индивидуальной чувствительности. Доказано, что острое прогрессирующее снижение жизненной ёмкости лёгких последовательно манифестирует на ранних стадиях токсического действия кислорода и обычно позднее усиливается [162]. Длительное воздействие токсических уровней кислорода, в конце концов, приводит к значительной обструкции дыхательных путей; статическая и динамическая эластичность лёгких при гипероксии уменьшается. Конечный результат индуцированных кислородом ухудшений функции лёгких – прогрессирующее ухудшение вентиляционно-перфузионного соотношения, кульминацией которого становится внутрилегочное шунтирование. Также развитие острого трахеобронхита, самого раннего клинического синдрома и относительно благоприятного клинического расстройства, может за относительно короткий период времени перерасти в полномасштабную дыхательную недостаточность [190; 212].

1.6 Патогенетическая роль гипоксии в развитии пылевой ХОБЛ. Роль гипокситерапии и гипокси-гиперокситерапии

В настоящее время в литературе имеются данные о применении гипоксической стимуляции с положительным эффектом при различных заболеваниях, а также на промышленных предприятиях для профилактики, лечения и реабилитации длительно и часто болеющих работников для оздоровительной работы среди молодежи, повышения работоспособности спортсменов [33; 41]. Способов создания гипоксических состояний существует несколько. Это и горноклиматическое лечение (курорты Кавказа, Памира, Приэльбрусья и др.), гипобарическая гипоксия, создаваемая с помощью медицинской многоместной барокамеры типа «Урал-1» и др.; нормобарическая гипоксия при помощи аппаратов или вдыхании газовых гипоксических смесей с содержанием кислорода 10-12 %, при нормальном атмосферном давлении.

Влияние гипоксии на организм человека, независимо от способа ее создания, является сложным и многообразным [44]. Часто полученные данные носят противоречивый характер, однако все исследователи отмечают, что реакция организма на гипоксию проявляется комплексными изменениями функции дыхательной, сердечно-сосудистой, нервной систем, эндокринных и кроветворных органов, иммунитета и реактивности бронхиального дерева. Система органов дыхания одна из первых реагирует на любое снижение парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе потому, что кислород является специфическим раздражителем рецепторов дыхательной системы. Под влиянием гипоксии изменяется частота и глубина дыхания, минутный объем дыхания, общий газообмен организма и ряд других параметров, характеризующих ФВД. Лучше всего показатели ФВД изучены в условиях горного климата и барокамерной тренировки, где одним из главных воздействующих факторов на организм является гипоксия [47]. Однако, поскольку чувствительность к недостатку кислорода у разных лиц существенно варьирует, начальные изменения дыхания у одних появляются на минимальных высотах, у других – на значительно больших высотах, у третьих не появляются вообще, вероятно, поэтому результаты исследований ФВД противоречивы [49; 60; 61]. При подъеме в горы наступает углубление дыхания на фоне стабильной его частоты, минутный объем дыхания на 26% превышает уровень фона, увеличивается альвеолярная вентиляция, резко снижается время задержки дыхания, а увеличение максимальной вентиляции лёгких происходит постепенно в течение всего пребывания на высоте. Такая динамика связана с положительным эффектом горноклиматического лечения, обусловленным уменьшением аллергических изменений в слизистой бронхов и улучшением бронхиальной проходимости. В литературе нет единого мнения об объяснении причин изменения минутного объема дыхания. Считается, что недостаток кислорода во вдыхаемом воздухе компенсируется у 1/3 людей за счет учащения дыхания и у 2/3 за счет его углубления. Минутный объем дыхания у тренированных людей становится больше за счет глубины дыхания [76].

Выделяются два типа изменения дыхания в условиях гипоксии – частое и поверхностное (у нетренированных и при плохой адаптации) и редкое и глубокое дыхание у тренированных людей и при хорошей адаптации [102]. При горноклиматическом лечении у больных с бронхиальной астмой наблюдались явления респираторного алкалоза, нарастала альвеолярная вентиляция, снижалось напряжение кислорода в крови, резко сокращалось время задержки дыхания. Дальнейшее пребывание в условиях высокогорья приводило на фоне гипервентиляции к нарастанию резервных возможностей системы дыхания. Усиление легочной вентиляции, наблюдаемое в горах, обусловлено учащением дыхания и увеличением дыхательного объема и является, по мнению большинства исследователей, той адаптационной реакцией организма, которая направлена на поддержание необходимого для гомеостаза уровня P_{aO_2} в альвеолах. Однако, несмотря на активизацию внешнего дыхания, парциальное давление кислорода в альвеолярном воздухе и артериальной крови по мере подъема на высоту постепенно снижается, но увеличение легочной вентиляции создает условия для лучшей транспортировки кислорода из альвеолярного воздуха в кровь [103]. Диффузионная способность лёгких для кислорода увеличивается в условиях гипоксической гипоксии более чем в два раза. В начальный период действия гипоксии диффузионная способность лёгких не меняется, а увеличивается лишь в последующем. Важным этапом в адаптации к гипоксии является перераспределение лёгочных объемов, незначительное увеличение жизненной ёмкости лёгких (ЖЕЛ) и более отчетливое нарастание остаточного объёма [230]. Эти изменения, едва заметные в первой декаде, становятся отчетливыми на шестой неделе пребывания на высоте и обусловлены увеличением количества функционирующих альвеол, что поддерживает достаточное напряжение газов в альвеолах. В условиях гипоксии установлено снижение ЖЕЛ за счет расширения легочных капилляров и ограничения тем самым альвеолярного пространства [261]. Под влиянием гипоксии резко возрастало количество капилляров на единице площади тканей мозга, сердца, скелетных мышц и лёгкого: после 4-недельной тренировки в барокамере на

высоте 6000 м прирост капилляризации для лёгкого составил 45 %. Увеличение степени капилляризации лёгкого имеет особо важное значение, поскольку пропорционально увеличивается площадь аэрогематического барьера, меняется соотношение толщины его эпителиальных и эндотелиальных компонентов, состояние базальных мембран, снижаются их сопротивление потоку. Все это облегчает условия перехода кислорода в кровь. Умеренная гипоксия (12–14%) способна повышать секреторную активность альвеолярных клеток, стимулировать мукоцилиарный клиренс, продукцию и выведение на альвеолярную поверхность сурфактантов, что положительно сказывается на респираторных функциях лёгкого и процессах его физиологического очищения. Потребление организмом кислорода и основной обмен меняется неоднозначно и зависит от длительности гипоксического воздействия. Одним из механизмов адаптации к гипоксии является изменение газового состава и кислотно-основного состояния крови, которое по мнению большинства исследователей находится в пределах физиологических колебаний. Увеличение минутного объёма дыхания в условиях пониженного P_{aO_2} , как правило, сопровождается респираторным алкалозом, что типично для гипервентиляции. Тем не менее, высотное (гипоксическое) тахипноэ нельзя рассматривать как гипервентиляцию в истинном понимании этого термина. Избыточной доставки кислорода при этом не происходит, напряжение кислорода в крови и тканях остается на субнормальном уровне. Гипервентиляция при гипоксии вызывает снижение P_{aCO_2} в альвеолярном воздухе и, следовательно, в артериальной крови. Это и приводит к развитию респираторного алкалоза. Одним из механизмов активации вентиляции в условиях высокогорья многие авторы считают метаболический ацидоз, возникающий вследствие избыточного образования, недоокисленных продуктов обмена [81; 203]. Главной причиной повышенной возбудимости дыхательного центра при гипоксии является увеличение концентрации ионов водорода, снижение рН плазмы и ликвора. Авторы указывают на ведущее значение рефлекторного компонента регуляции дыхания в условиях гипоксии. Вся деятельность системы внешнего дыхания, начиная от дыхательного центра

продолговатого мозга и кончая структурами аэрогематического барьера, в условиях гипоксии активизируется и перестраивается таким образом, чтобы обеспечить минимальное изменение физиологических значений P_{aO_2} артериальной крови и тканей, несмотря на снижение парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе.

При изучении реактивности бронхов в ответ на гипоксию с помощью ацетилхолинового провокационного теста в процессе высокогорной климатотерапии отмечено повышение порога чувствительности к ацетилхолину и уменьшению угла α на кривой «доза-ответ», что свидетельствует о снижении гиперреактивности [8].

Влияние гипоксии на состав периферической крови отражается на первых этапах в увеличении эритроцитов и гемоглобина вследствие мобилизации крови из депо, в основном за счет сокращения селезенки. Затем повышается выработка и накопление эритроцитов, т.е. происходит активация эритропоэза. Увеличение кислородной ёмкости крови в сочетании с (1) активацией внешнего дыхания, (2) повышением минутного объёма крови, (3) увеличением капилляризация тканей – обеспечивает снабжение организма кислородом на близком к должному уровню, несмотря на снижение его парциального давления в атмосферном и альвеолярном воздухе. Существенных отклонений от нормы общего количества лейкоцитов не происходит, хотя снижается содержание эозинофилов и появляется относительный лимфоцитоз [14; 101]. Биохимические изменения сводятся к увеличению общего белка без изменения взаимоотношений фракций, увеличению содержания глюкозы крови, изменению уровня ферментемии, активации свертывающей и антисвертывающей систем, что может сопровождаться гиперкоагуляцией, возникновением сладж-синдрома, микротромбозов или тромбоэмболических осложнений. Начальные стадии не оказывают влияние на свертывающую систему крови, резкая гипоксия приводит к выраженной гиперкоагуляции [13; 122]. K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , хлориды крови, изоферменты лактатдегидрогеназы 1-5, аминотрансферазы, альдолаза, амилаза, щелочная фосфатаза изменяются незначительно.

Объем циркулирующей крови увеличивается вначале за счёт рефлекторного выброса крови из депо, а позднее вследствие усиления кроветворения и нарастания массы эритроцитов. Изменения в малом круге кровообращения, проявляются повышением лёгочного артериального давления и способствуют увеличению давления в правом желудочке в 2-3 раза. Легочная гипертензия носит окклюзионный характер [2; 3; 5; 6]. Возникновение спазма лёгочных сосудов связывают с действием различных биологически активных веществ: катехоламинов, гистамина. Выделяют 4 группы потенциальных причин лёгочной вазоконстрикции: рефлекторный, высвобождение вазоактивных веществ и химических медиаторов, прямое действие гипоксии на гладкую мускулатуру лёгочных сосудов. При гипоксии лёгочная вазоконстрикция больше выражена в нижних долях лёгкого, что способствует более равномерному распределению кровотока в лёгких. Развивающаяся при кратковременной адаптации к высотной гипоксии лёгочная гипертензия и гипертрофия правого желудочка носят во многом обратимый характер [8].

1.7 Респираторная токсичность кислорода

На лёгкие высокое напряжение кислорода действует как ни на какой другой орган. При воздействии кислорода окружающей среды с давлением около 0,1 МПа (1 атм.) лёгкие являются первым органом, болезненно реагирующим на токсическое действие кислорода. Большая часть доступной в настоящее время информации о токсическом действии кислорода на лёгкие получена из исследований на здоровых животных и людях. Довольно мало информации о влиянии гипероксии на животных с экспериментально моделированной патологией и больных людей.

Токсичность кислорода в основном рассматривается как результат формирования свободных кислородных радикалов (СКР) в количествах, которые имеющиеся в тканях антиоксиданты нейтрализовать уже не способны. Молекулярный кислород сам по себе не токсичен и лишь умеренно активен. Однако после химической редукции последовательным добавлением электронов

он формирует высокоактивные СКР [81]. Основными источниками повышенной продукции СКР под действием гипероксии служат цепочка митохондриального транспорта электронов и система транспорта связанных с цитохромом P450 электронов эндоплазматического ретикулума. К другим возможным клеточным источникам реактивных кислородных метаболитов во время гипероксии относятся микросомы, пероксисомы, мембранные и цитозольные оксидазы, ксантиноксидаза, метаболизм арахидоновой кислоты, а также аутоокисление железа, гемоглобина, миоглобина, катехоламинов и разных коэнзимов [203].

К первичным механизмам защиты клетки от кислородных радикалов относятся ферменты, которые катализируют их удаление, называемые супероксиддисмутазами (цитоплазматическая CuZn-SOD и митохондриальная Mn-SOD), каталаза и компоненты глутатионового редокс-цикла (глутатион, глутатион пероксидаза и глутатион редуктаза). Антиоксиданты не ферменты, такие как витамин E, витамин C, бета-каротин, мочевая кислота и несколько других агентов также выводят СКР, редуцируя их до менее токсичных субстанций [81].

Появление оксида азота (NO) становится дополнительным возможным медиатором токсического эффекта кислорода [62]. Имеющиеся в настоящее время данные дают основание полагать, что гипероксия повышает продукцию NO тканями [78]. И оксид азота, и кислород являются гидрофобными газами, накапливающимися на мембранах клеток, где они могут взаимодействовать, продуцируя мощный окислитель пероксинитрит (ONOO) [137]. Реакции между NO, пероксинитритом и различными клеточными компонентами генерируют ряд потенциально токсических промежуточных веществ, способных опосредовать, по крайней мере, некоторые из известных эффектов гипероксии. Более того, было продемонстрировано, что ингибирование синтазы оксида азота (NOS) защищает центральную нервную систему от токсического действия кислорода [138; 342]. Точные механизмы, по которым система NO вносит вклад в патофизиологию токсичности кислорода, механизм защитного эффекта ингибирования NOS от токсического действия кислорода на центральную

нервную систему и очевидно парадоксальный защитный эффект центральной нервной системы ингалируемого NO от токсического действия кислорода на лёгкие еще предстоит уточнить.

Повреждающее действие СКР на ткани в основном включает три клеточных компонента: нуклеиновые кислоты, протеины и липиды мембран. ДНК повреждается в результате индуцированных СКР модификаций оснований нуклеиновых кислот и разрушения цепочек [203].

Протеины являются еще одной мишенью повреждающего действия свободных радикалов. Их подверженность реакциям со свободными радикалами зависит от уровня их ненасыщенности и содержания в них сульфгидрильных групп (SH). Взаимодействие протеинов с СКР может, таким образом, привести к сульфгидрильному окислению протеинов, структурным изменениям и перекомпоновкам звеньев цепочки. Эти нарушения могут привести к инактивации энзима, модификации мембранных рецепторов и ионных каналов и повредить протеины, связанные с мембраной, модификацией окружающей их липидной среды – следствием перекисного окисления липидов. Повреждение протеинов свободными радикалами протеолитические системы клетки распознают как ненормальное. Когда такое повреждение происходит на наружной поверхности мембраны, оно может активировать иммунный ответ и индуцировать более замедленное повреждение [81].

Повреждение липидов – еще одна центральная черта повреждающего действия свободных радикалов. СКР вступают в реакцию с полиненасыщенными жирными кислотами клеточной мембраны, генерируя липидные перекислы и перекисные радикалы. Процесс усиливает присутствие ионов металлов, и он может стать аутокаталитическим. Перекисное окисление кислот клеточной мембраны неблагоприятно действует на ее проницаемость, микровязкость и деформируемость, а также на транспорт ионов и активность энзимов. Перекисное окисление липидов было продемонстрировано во время гипероксии в центральной нервной системе, лёгких и печени.

Воздействие среды с повышенным парциальным давлением кислорода вызывает нарушения на всем протяжении дыхательных путей, включая эпителий, микроциркуляцию, альвеолярные перегородки и плевральную полость. Типичная патологическая и клиническая картина диффузного альвеолярного повреждения и/или некротизирующего бронхита (бронхиолита) в период от 3 до 7 дней постоянного воздействия кислорода под давлением 0,08-0,1 МПа (0,8-1,0 атм) или быстрее при более высоком парциальном давлении, в результате прямого токсического действия кислорода на лёгкие.

Фаза острой экссудации. Патология токсичности кислорода неспецифична и, в основном, характеризуется теми же признаками, которые можно наблюдать при диффузном альвеолярном повреждении другой этиологии (токсины, другие ингалянты, фармпрепараты). Для воздействия дозы кислорода (например, 100% O₂ при 0,1 МПа) характерна фаза инициации («латентная»), при которой никаких значительных морфологических изменений не выявляется. Вскоре за этим наступает фаза острой экссудации-воспаления. Эндотелий в лёгочных капиллярах и венах представляет собой наиболее чувствительный тип клеток, первым реагирующий на токсическое действие кислорода [80]. Самые ранние изменения в фазе острой экссудации затрагивают эндотелиальные клетки микрососудов [96] и сопровождаются секвестрацией тромбоцитов [111], а позднее нейтрофилов в микрососудах лёгких, повышением проницаемости капилляров и накоплением интерстициального отека. Нейтрофилы мигрируют в интерстициальное пространство, где усиливают и без того активный воспалительный ответ. При чистой лёгочной токсичности кислорода нейтрофилы не накапливаются в альвеолярных пространствах в большом количестве [85]. Деструкция эндотелия легочных капилляров с заметным снижением общей массы эндотелиальных клеток и общей площади поверхности капилляров указывает на значительное повреждение большей части русла лёгочных капилляров [334].

При длительном воздействии гипероксии *деструктивная фаза* прогрессирует и характеризуется интерстициальным, интраальвеолярным и

перибронхиальным отеком, интраальвеолярными кровоизлияниями, отложением фибрина, формированием гиалиновых мембран, деструкцией и слущиванием клеток, выстилающих альвеолы I типа с обнажением мембран основания альвеол и формированием гиалиновых мембран. Гиалиновые мембраны при токсическом воздействии кислорода покрывают терминальные альвеолы и воздушные пространства целиком или частично [8]. Они возникают в результате экстравазации протеинов плазмы и некроза компонентов терминальных дыхательных путей и альвеол. Они содержат локальные обломки клеток, но их фундаментальные компоненты, по-видимому, полимеризуются нерастворимой формой фибрина. У людей и животных сопутствующая гиперплазия эпителиальных клеток II типа, которые в конечном итоге замещают эпителиальные клетки, выстилающие альвеолы, также появляется в фазе острой экссудации. Часто оказывается вовлечена поверхность плевры – скопление в плевральных полостях жидкости типично [14].

Фаза пролиферации. Заживление фазы острой экссудации называется фазой пролиферации. Эта стадия вызванного кислородом диффузного альвеолярного повреждения становится частично совпадающим продолжением, для которого характерны пролиферация альвеолярных эпителиальных клеток II типа и фибробластов. Клетки II типа покрывают десквамированные альвеолярные мембраны и могут позднее дифференцироваться в клетки I типа. Пролиферация фибробластов может индуцировать интерстициальный фиброз с экстенсивным отложением коллагена. Другой важный компонент этой фазы – регенерация капилляров. В эпителии терминальных бронхиол первичной репаративной реакцией становится пролиферация нереснитчатых секреторных клеток (Clara) [308].

Следует подчеркнуть, что гипероксия повреждает также и трахеобронхиальное дерево. Описаны набухание эпителия, дегенерация и десквамация, сопровождающиеся перибронхиальным отёком и экссудацией полиморфноядерных лейкоцитов и фибрина в бронхиальные стенки и/или просвет. Клетки Clara вовлечены в эти процессы так же, как и обычные

эпителиальные клетки бронхиол. Наличие такого индуцированного гипероксией бронхита / бронхиолита характерно у детенышей животных и людей. Трахея изучена менее других структур, но создается впечатление, что ее поверхность восприимчива к тем же воздействиям кислорода, что и слизистая бронхов [318].

Для воздействия кислорода в сублетальных дозах также характерна патологическая «латентная» стадия, во время которой происходят значительные биохимические и функциональные нарушения в лёгких, однако каких-либо вещественных и очевидных изменений не выявляется. Такое сублетальное воздействие затягивает и затемняет характерные изменения с меньшей секвестрацией тромбоцитов и лейкоцитов, притупляет воспалительный ответ и существенно снижает потери эндотелиальных клеток капилляров. Пролиферативная реакция при воздействии сублетальных доз кислорода включает все отделы альвеолярной перегородки, начиная близко к моменту деструкции эндотелия легочных капилляров, и сопровождается отложением коллагена и интерстициальным фиброзом [211].

Глубокое некротизирующее влияние вызванного кислородом диффузного альвеолярного повреждения на альвеолы и бронхиолы, а также патологические изменения, происходящие во время длительного воздействия сублетальных доз кислорода, наряду с деструкцией сегментов альвеолярной перегородки и увеличением воздушных пространств может, в конечном итоге, привести к эмфиземе с разрывом альвеол и формированию булл, обычно в сочетании с увеличением количества бокаловидных клеток и усилением секреции мокроты. При макроскопическом исследовании легкие переполнены воздухом, бледные и обильно покрыты буллами – клиничко-морфологическое сочетание, напоминающее бронхолегочную дисплазию у маленьких детей [63].

Влияние гипероксии на функцию лёгких. Нарушение функции лёгких происходит при воздействии кислорода, превышающего порог парциального давления 0,5-0,6 атм. Выше этого порога природа и скорость развития физиологических или клинических проявлений зависят от дозы кислорода (парциального давления и длительности воздействия) и индивидуальной

чувствительности. Большая часть доступных данных о влиянии гипероксии на функцию лёгких содержится в исследованиях, выполненных у здоровых людей под действием кислорода с парциальным давлением до 0,35 МПа [57]. Данные о пациентах, уже имевших заболевание лёгких, пестры и противоречивы. В целом, показатели механической функции нарушаются раньше и заметнее, чем газообмен. Длительное воздействие кислорода с высоким парциальным давлением в конечном итоге нарушает все функциональные лёгочные показатели.

Острое прогрессирующее снижение ЖЕЛ хорошо доказано, последовательно манифестирует на ранних стадиях токсического действия кислорода и обычно усиливается позднее. На ранних стадиях боль в грудной клетке и за грудиной ограничивают вдох и снижают жизненную ёмкость. Позднее появляются абсорбционные ателектазы, возникает отёк лёгких, воспаление и повышенное напряжение поверхности альвеол интенсифицирует коллапс альвеол и мелких дыхательных путей, снижая эластичность, уменьшая дыхательный объём и общую ёмкость вдоха, повышая остаточный объём и функциональную остаточную ёмкость лёгких и ещё больше уменьшая ЖЕЛ [72].

Данные о влиянии гипероксии на экспираторную функцию лёгких у людей дискутабельны, есть ряд исследований, показывающих отсутствие изменений сопротивления дыхательных путей и скоростей потока выдоха, другие авторы сообщают о снижении ОФВ₁ и максимальной средней скорости потока выдоха (МОС₂₅₋₇₅) при давлении между 0,2-0,3 МПа. Длительное воздействие токсических уровней кислорода, в конце концов, приводит к значительной обструкции дыхательных путей, которая, по крайней мере, отчасти участвует в формировании отёка лёгких [124].

Гипероксия уменьшает лёгочную диффузию сначала в результате повреждения эндотелия, деструкции альвеолярных капилляров и отёка лёгких. Позднее дополнительное повышение диффузионного барьера вследствие отёка лёгких, формирования гиалиновых мембран и пролиферации клеток эндотелия и, наконец, интерстициальный фиброз приводят к снижению общей

диффузионной способности лёгких. Следует подчеркнуть, что измерение раннего снижения диффузионной способности лёгких для CO_2 (DLCO_2) может быть замаскировано тем, что очень высокие концентрации кислорода могут конкурентно ингибировать связь CO_2 с гемоглобином и, таким образом, влиять на результаты измерения [230]. Более того, несмотря на последовательное снижение диффузионной способности для CO_2 , альвеолярно-артериальная разница по кислороду вырастает только после длительной гипероксии, и экстремальная гипоксемия определенно является поздним феноменом.

Статическая и динамическая эластичность лёгких при гипероксии уменьшается. Сначала снижение связано с абсорбционными ателектазами и легко обратимо при помощи глубокого вдоха. Дальнейшее снижение в основном вторично повышению поверхностного эластического отката, и для восстановления в этой ситуации может потребоваться длительный период времени. Заметный интерстициальный фиброз в конечном итоге вызывает необратимые изменения механических свойств лёгких [344].

Конечный результат индуцированных кислородом ухудшений функции лёгких – прогрессирующее ухудшение вентиляционно-перфузионного соотношения, кульминацией которого становится повышение внутрилёгочного шунтирования. В финальной стадии это приводит к снижению содержания кислорода в артериальной крови.

Клинические проявления токсического действия кислорода на лёгкие характеризуются своеобразной стадийностью. При воздействии токсических уровней кислорода вначале характерен период, во время которого каких-либо клинических проявлений токсичности не выявляется – «латентный период». Длительность этого «молчащего» клинического интервала обратно пропорциональна уровню вдыхаемого кислорода [125]. Хотя активность механизма клеточной токсичности во время этого периода очевидна, восстановление из этого бессимптомного периода происходит быстро и обычно серьезных последствий не остается. Взаимоотношения между давлением вдыхаемого кислорода и сроком, необходимым для появления симптомов

токсичности, описываются гиперболой, которая иллюстрирует длительность латентного периода при различных давлениях кислорода.

При дыхании кислородом абсорбционные ателектазы могут возникать в лёгких при низком вентиляционно-перфузионном соотношении. В таких зонах скорость абсорбции кислорода из альвеолы в кровь может превышать скорость повторного наполнения этой альвеолы вдыхаемым газом, что ведет к потере объёма альвеолы (усиливаемой отсутствием в альвеоле азота). Физиологическая значимость этого феномена повышена шунтированием венозной крови. В отличие от других клинических проявлений токсического воздействия кислорода на лёгкие, которые бывают функцией вдыхаемого PO_2 , это потенциальное осложнение воздействия кислорода происходит как функция фракции вдыхаемого кислорода (FiO_2). Абсорбционные ателектазы обычно не достигают клинически значимой выраженности у здоровых людей. Однако это может накладываться на проявление токсического воздействия кислорода на лёгкие и усугублять клинические последствия за счет усиления шунтирования и гипоксемии [308].

Острый трахеобронхит – это самый ранний клинический синдром, являющийся результатом токсического воздействия кислорода на систему дыхания. Он не развивается у людей, дышащих кислородом с парциальным давлением ниже 0,5. У здоровых людей дыхание более чем 95%-ным кислородом при 0,1 МРа, клинические признаки трахеобронхита появляются после латентного периода от 4 до 22 ч и могут появиться даже через 3 часа при дыхании кислородом 0,3 МРа (3 атм) [63]. Он может начаться с ощущения умеренного першения, позднее появляется загрудинный дистресс (обычно описываемый как стеснение при глубоком вдохе) и боль на вдохе, которая может сопровождаться кашлем, дискомфортом в ушах, усталостью и, при более тяжелых случаях, постоянным чувством жжения за грудиной. В трахее может скапливаться вязкая мокрота. При спирометрии выявляется снижение ЖЕЛ (как результат боли при вдохе и/или абсорбционных ателектазов).

По прекращении гипероксического воздействия симптоматика стихает в течение нескольких часов и полностью исчезает в течение нескольких дней [57]. Выраженные структурные изменения верхних дыхательных путей совпадают с трахеобронхитом (гиперемия, отек и набухание слизистых оболочек верхних дыхательных путей), их можно было прямо видеть у здоровых людей после 6 ч воздействия 90-95%-ным O_2 при 0,1 МРа. Трахеобронхит нарушает функцию реснитчатого эпителия и может, таким образом, нарушить скорость выведения мокроты, что предрасполагает к инфицированию дыхательных путей [58]. Ключевое значение этого относительно доброкачественного респираторного расстройства в том, что за относительно короткий период времени она может перерасти в полномасштабную дыхательную недостаточность.

Одышка, постепенно нарастающая до тяжело затрудненного дыхания с влажными пузырьчатыми хрипами и бронхиальным звуком, которые определяются сначала в задних базальных отделах легких, потом распространяются на все легочные поля – клинические признаки острой экссудативной фазы лёгочной токсичности кислорода. Развитие дыхательной недостаточности обычно сопровождают выделение пенистой геморрагической мокроты и участие в акте дыхания вспомогательной мускулатуры. Типичная рентгенологическая картина начинается с небольших билатеральных уплотнений лёгочной ткани [193]. В тяжелых случаях они сливаются и распространяются на все лёгочные поля. Вовлечение паренхимы обычно сопровождается плевральным выпотом. Рентгенологическое восстановление замедлено и во многих случаях остается неполным [72]. Восстановление после острого воздействия токсичного кислорода на лёгкие или длительного воздействия кислорода в сублетальных концентрациях, как это бывает при длительной гипероксической механической вентиляции, может завершиться хроническим заболеванием лёгких, для которого характерны заметный остаточный фиброз лёгких и эмфизема с тахипное и прогрессирующая гипоксемия. Относительный вклад гипероксии, основного клинического

состояния и механической вентиляции, в возникновение хронического фиброза лёгких и эмфиземы у взрослых людей все еще нуждается в уточнении.

Расширение базы данных, полученных в таких исследованиях, улучшило понимание пределов устойчивости в основном связанных с влиянием гипероксии на лёгкие. Было доказано, что среди различных индексов функции лёгких снижение ЖЕЛ – наиболее чувствительный и стабильный индекс для мониторинга развития токсического действия кислорода на лёгкие, как в субклинической, так и в видимой симптоматической фазах, в клинически применяемом диапазоне давлений окружающей среды [318]. Ни один другой лёгочный функциональный тест не оказался столь же удовлетворительным в фазах бессимптомной и симптоматической токсичности. ЖЕЛ легко измерить как в лабораторных условиях, так и в эксперименте. По этой причине ее изменения служат точным и надежным параметром лёгочной токсичности кислорода, на котором базируются современные представления об устойчивости и допустимых пределах гипероксии. Как утверждалось ранее, из многих параметров, исследованных после прекращения токсического воздействия кислорода, диффузионная способность для СО оказалась наиболее чувствительным индексом восстановления от лёгочной токсичности кислорода.

Неоднократно было продемонстрировано, что молодые животные более устойчивы к токсическому действию кислорода на лёгкие, чем взрослые особи их вида. Отдаленная выживаемость у молодых животных и «спонтанная» переносимость взрослых после воздействия кислорода коррелируют с уровнями защитных энзимов в лёгких и особенно со способностью быстро повышать уровни защитных энзимов в ответ на гипероксию [57; 58]. Воздействие сублетальных доз кислорода (80-85 % в течение длительного времени или прерывистое воздействие 100 % при 0,1 МПа), хроническое воздействие гипоксии, предшествующее воздействию бактериального эндотоксина или лечение в прошлом такими цитокинами, как TNF α или интерлейкин 1, оказывают защитный эффект при гипероксии. В связи с этим было

продемонстрировано, что повышение уровня эндогенного сурфактанта и характеристика клеточных изменений (например, утолщение межклеточного пространства и пролиферация альвеолярных клеток II типа) делают лёгкие более устойчивыми к токсическому воздействию кислорода [8]. Относительное значение каждого из этих механизмов индукции повышения толерантности лёгких ещё нуждается в уточнении. В связи с этим было найдено, что экзогенное назначение сурфактанта смягчает гипероксическое повреждение лёгких и уменьшает летальность от дыхательной недостаточности. Было высказано предположение о том, что сурфактант оказывает защитное действие, способствуя стабильности альвеолы, выводя вырабатываемые внутри клеток кислородные радикалы и повышая содержание антиоксидантных энзимов в клетках [14].

Предполагаемые механизмы, по которым эти факторы оказывают влияние на токсичность кислорода, включают изменения темпа метаболизма, клеточного дыхания и скорости продукции СКР (например, повышение чувствительности под действием гипертириоза и гормонов щитовидной железы, адреналина, норадреналина и гербицидов), подавление радикалов (например, повышение толерантности при введении супероксиддисмутазы, каталазы, витаминов E и C), усиление перекисного окисления липидов (например, под действием больших доз витамина C), и эффекты защитных энзимов (например, при дефиците селена, диете с недостаточным содержанием меди и диеты, повышающей содержание ненасыщенных жирных кислот в клеточных мембранах и усиливающее токсичность) [125]. В отличие от повышенной устойчивости в молодом возрасте недоношенность повышает чувствительность к лёгочной токсичности, как и дефицит витамина E, который чаще встречается у детей, родившихся недоношенными [11]. Картина осложняется фактом того, что вещества, защищающие в гипербарических условиях, могут быть токсичными при давлении кислорода 0,1 МПа (например, дисульфирам) и разные дозы одного и того же препарата могут оказывать полностью противоположное действие на толерантность (например, витамин C, диэтилдитиокарбамат).

Во многих ситуациях, в которых гипероксия используется при дайвинге и в клинической практике, протокол воздействия состоит из последовательности различных сочетаний давления и длительности воздействия (например, лечебные протоколы для декомпрессионной болезни). Риск токсичности кислорода, имеющийся при таких «нерегулярных» воздействиях невозможно оценить с помощью стандартных кривых доза-время, основывающейся единственно на сочетаниях давление/длительность.

1.8 Роль гипоксии-гиперокситерапии в механизмах регуляции кардиореспираторных функций у больных ХОБЛ с дислипидемией

Считается, что интервальная/прерывистая гипоксия вызывает активацию дыхательного и сосудодвигательного центров мозга, куда поступают сигналы о снижении парциального давления кислорода крови [171]. Отсюда поток эфферентных сигналов направляется на усиление дыхания и кровообращения. Открываются «резервные» капилляры, усиливается висцеральный кровоток через активацию микроциркуляторного кровообращения и уменьшение транзитного шунтирования крови. Следствием этих адаптивных реакций является повышение доставки кислорода и его напряжения в тканях, а это, в свою очередь, усиливает транспортировку молекул кислорода к митохондриям [27]. В результате, адаптация к гипоксии прежде всего, сохраняет и увеличивает течение кислорода к ферментам в митохондриях, а это определяет ресинтез макроэргов – АТФ и креатинфосфата – основных источников миокардиальной энергии. Адаптация к гипоксии ведет к перестройке энергетического обмена таким образом, что не только восстанавливается окислительная способность основного NAD-зависимого пути, но и меняются кинетические свойства ферментов дыхательной цепи. Это является одним из существенных механизмов снижения чувствительности к гипоксии.

В процессе адаптации к гипоксии происходит трансформация физиологических систем организма на более экономичный уровень функционирования [33]. Это сопровождается уменьшением кислородного

запроса тканей, повышением способности дыхательного центра длительно поддерживать возбуждение на предельном уровне, увеличением мощности адренергического звена симпатoadреналовой системы, осуществлением перестройки гуморальных механизмов регуляции функций.

На фоне ГГТ повышается доля альвеолярной вентиляции и возрастает диффузионная способность лёгких, происходит перераспределение системного кровотока в сторону преимущественно кровоснабжения жизненно важных органов. При адаптации к гипоксии уменьшается шунтирование крови в лёгких, а обеспечение клеток необходимым количеством кислорода достигается путём усиления микроциркуляции крови, сокращением времени диффузии кислорода из микрососудов в клетки и увеличением запасов кислорода за счет роста содержания миоглобина в мышцах [44; 47; 60]. Полученные данные свидетельствуют о том, что изменения общего газообмена в процессе адаптации к ГГТ обусловлены умеренной активацией процессов аэробного окисления, уменьшением энергозатрат на работу дыхательной и сердечной систем, повышением эффективности и экономичности респираторных и гемодинамических механизмов обеспечения организма кислородом.

Адаптация к гипоксии, с одной стороны, способствует уменьшению объёма физиологического мертвого пространства и увеличению альвеолярной вентиляции, а с другой – уменьшению величины венозной гипертензии в лёгких [14]. В результате растёт доля альвеолярной вентиляции, увеличивается минутный объём крови. Индивидуальная вариабельность динамика внутрилегочная обмена у 53 % больных ХОБЛ проявляется преимущественно в нормализации объёма альвеолярной вентиляции при уменьшении объёма мертвого пространства и венозной гипертензии в лёгких. Так, показано, что у 23 % пациентов после курса ГГТ проявляли оптимизацию альвеолярной вентиляции при неизменной величине шунтирования венозной крови [76].

Результатом адаптации являются изменения, направленные на поддержку синтеза макроэргов на максимально высоком уровне. В первую очередь, это достигается за счет увеличения числа митохондрий, митохондриальных крист

и ферментов в клетках многих тканей, а также повышением активности ферментов цикла Кребса и пентозофосфатного шунта [102].

Наряду с изменениями в системе крови происходит и модификация тканевого кровотока. В системе микроциркуляции дилатация капилляров рассматривается первой и наиболее достоверной ответной реакцией сосудистого русла на самых ранних стадиях развития гипоксической гипоксии. Она может происходить в связи с изменениями обмена как в самих тканях, так и в гладкомышечных клетках кровеносных сосудов. Дилататорная реакция ведет не только к увеличению площади сосудов с соответствующим снижением их сопротивления и компенсаторным ростом пропускной способности, но и к увеличению площади диффузионно-адсорбционной поверхности сосудистых стенок, преимущественно венозного и меньше, артериального отделов микроциркуляторного русла, где как раз с наибольшей интенсивностью осуществляется транссосудистый обмен. По мере развития адаптации (через 2 недели ГГТ) в кровеносных сосудах увеличивается экспрессия гена NO-синтазы, делает адаптацию надежной и долговечной [103].

Установлено, что 80 % общего сосудистого сопротивления приходится на долю малых сосудов (артериол, прекапилляров, артериоло-веноулярных анастомозов) и только 20 % – на крупные артерии. Новообразования сосудов микроциркуляторного русла после курсового применения ГГТ сопровождается уменьшением структурного компонента сосудистого сопротивления и способствует снижению системного давления [171]. Показано, что вазодилатация и увеличение капиллярного кровотока при действии гипоксии, также способствуют физиологическому ангиогенезу. В результате капиллярная васкуляризация некоторых органов может увеличиться постепенно в 4-5 раз. Увеличивается и просвет всех звеньев гемомикроциркуляторной системы и прежде всего капилляров, посткапилляров (на 120-200%) и венул (на 180-430%).

При адаптации к гипоксии в миокарде происходит активация метаболизма нуклеиновых кислот и, как следствие, увеличение размеров

миофибрилл и гипертрофия миокарда. Адаптационная тканевая перестройка миокарда в ответ на гипоксические тренировки заключается в увеличении мощности его субклеточных структур. Увеличение мощности $\text{Na}^+\text{-K}^+$ насоса сарколеммы, кальциевого насоса саркоплазматического ретикулума и адренергической регуляции миокарда составляют основу устойчивой адаптации сердца к гипоксии. Обнаружена активация опиоидергичной системы (увеличение синтеза эндорфинов) у больных хронической ишемической болезнью сердца, что способствует уменьшению чувства боли при приступах стенокардии, ограничению негативного кардиотропного влияния катехоламинов и предупреждает развитие аритмий и острой ишемии [27].

Обычно при остром воздействии гипоксии на организм в течение первых 1-5 дней появляются признаки формирования острой адаптации к гипоксии в виде тахикардии, головной боли, снижения давления крови. В дальнейшем же, при длительном воздействии гипоксии постепенно формируются компенсаторные механизмы и реакции [32].

Выделяют несколько патофизиологических эффектов, которые вызывает дозированная гипоксия: (1) активация функции систем транспорта кислорода; (2) гипервентиляция лёгких, увеличение минутного объема; (3) системная и локальная (венечные артерии, система лёгочной артерии) артериальная вазодилатация, снижение АД, сужение сосуда мышц и органов брюшной полости; (4) мобилизация симпатoadреналовой и гипоталамо-гипофизарно-кортикоадреналовой систем; (5) выделение катехоламинов (сначала адреналина, а в дальнейшем – норадреналина) за счет активации их синтеза; (6) активация клеточных энергетических и пластических резервов; (7) уменьшение массы тела и увеличение физической и психической активности [47].

Таким образом, срочная адаптация к острой гипоксии соответствует первой стадии стресс-реакции и сопровождается вероятным снижением естественной резистентности организма. Продолжительность этой фазы невелика – 1-3 суток [49]. Особенностью срочной адаптации является её

реализация на основе готовых физиологических механизмов, с использованием уже существующих резервов путём их полной или почти полной мобилизации, то есть на грани физиологических возможностей организма. Однако, результат такого накала оказывается, как правило, не совсем удовлетворительным, поскольку не обеспечивает полной адаптации. Присущее этому этапу снижение общей естественной резистентности, физической и умственной работоспособности, сопутствующее временное несовершенство срочной адаптации к умеренной гипоксии, которое, однако, компенсируется на следующем этапе, возникающее в условиях длительного воздействия гипоксической гипоксии. В этот период усиливается мощность функциональных систем организма, реализующих его адаптацию к конкретному стрессовому фактору. Наблюдается активация биосинтеза нуклеиновых кислот и белков, образование новых мембранных структур клетки, увеличение количества ее органелл (митохондрий), пролиферации клеток, формирования структурного следа в системах организма, осуществляющих адаптацию. Позже так называемый «структурный след» проявляется в системе кроветворения и крови (прежде всего в костном мозге). Он обеспечивает пролиферацию клеток эритроидного ряда, возникновение адаптационной (компенсаторной) эритремии, увеличение содержания гемоглобина и кислородной емкости крови. В легочной ткани активация синтеза нуклеиновых кислот и белков обеспечивает пролиферацию эпителиоцитов, увеличение дыхательной поверхности и гипертрофию лёгких. В сердечной мышце – значительное увеличение пропускной способности коронарного русла, мощности адренергической регуляции миокарда, увеличение концентрации миоглобина, мощности всей системы энергообеспечения сердца. В головном мозге также возникает комплекс изменений, обеспечивающих адаптацию к гипоксии – усиление захвата и улучшения утилизации кислорода [76]. Количество капилляров в ткани адаптированных к гипоксии крыс увеличивается в 5-10 раз по сравнению с таковой в контроле. Завершение формирования системного структурного следа

знаменует вступление организма в стадию стойкой длительной адаптации, которая обеспечивает полноту и всесторонность приспособления к комплексу условий среднегорья и одновременно – достижение высокого уровня общей естественной устойчивости к различным неблагоприятным воздействиям. На стадии долгосрочной устойчивой адаптации отпадает необходимость в максимальном напряжении систем, осуществляющих экстренное приспособление. В итоге снижается основной обмен, происходит нормализация баланса азота, снижение функции эндокринных желез, повышение физической и умственной работоспособности, точности выполнения заданий, устойчивости к чрезмерным и экстремальным раздражителям. Уменьшение интенсивности синтеза ДНК, РНК и белков в физиологически необходимый минимум; уменьшение синтеза макроэргов свидетельствует о завершении формирования системного структурного следа адаптации. После 2-4 недель лечения общая выносливость обследуемых увеличивалась на 40-70% [61].

Продолжительность стадии срочной адаптации к условиям горной гипоксической гипоксии 3-10 суток, период формирования долговременной адаптации – 30-60 суток, только после этого достигается состояние полной устойчивой адаптации [48].

Таким образом, длительная адаптация организма к условиям гипоксии среднегорья сопровождается стабильным увеличением естественной резистентности, а разветвленность системного структурно-функционального следа адаптации обеспечивает повышенную устойчивость адаптированного организма ко многим другим экстремальным агентам и может быть использовано для профилактики и терапии различных заболеваний [27].

В соответствии с фазой и динамикой формирования гипоксического стресса происходят характерные изменения прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза. Стадии срочной адаптации к гипоксии соответствует несколько выраженная активация перекисного окисления липидов в крови, костном и головном мозге, лёгких, селезенке, миокарде [194]. По мере формирования

долговременной адаптации содержание продуктов перекисного окисления липидов волнообразно снижается [14].

Гипоксическая тренировка – методика улучшения функционального состояния, работоспособности, жизнеспособности и качества жизни человека путём дозированных действий гипоксией в нормобарических или гипобарических условиях. Нормобарическая гипоксическая тренировка осуществляется с использованием газовых смесей (кислорода и азота) с пониженным содержанием кислорода, представляемых для дыхания (через систему трубопроводов и кислородную маску) из баллонов (дыхательных мешков) или от гипоксикаторов, – специальных приборов, способных точно дозировать содержание кислорода во вдыхаемой газовой смеси. Гипобарическая гипоксическая тренировка осуществляется в барокамерах, в которых уменьшение содержания кислорода во вдыхаемом воздухе создается за счет снижения барометрического давления [101].

ГГТ – методика улучшения функционального состояния, работоспособности, жизнеспособности и качества жизни больного человека путём дозированной действия гипоксии [109]. Основным лечебным фактором является низкое содержание кислорода во вдыхаемом воздухе, создаваемого в нормобарической или гипобарической условиях [32].

При снижении парциального давления кислорода в артериальной крови и, особенно, в клетках рецепторов каротидной и аортальной зон, а также непосредственно в тканевых рецепторах, возникают рефлекторные нейронные, гуморальные и энергодефицитные стимулы. В ответ на них, прежде всего, усиливается дыхание и кровоснабжение. Аfferентация от рецепторов включает защиту от гипоксии на тканевом уровне. Происходит изменение активности ферментов и их синтеза. Усиливается окислительное фосфорилирование. При адаптации к гипоксии увеличивается синтез изоферментов. Происходит нарастание гликолиза. Возникает активация костного мозга эритропоэтином и нарастание количества и качества самих эритроцитов, что в результате приводит к изменению гематокрита и смещению

кривой диссоциации гемоглобина. Параллельно с этим идут процессы усиления синтеза белков. Активируется ДНК-РНК-белок. Повышается количество митохондрий. Растет активность дыхательных ферментов, усиливается окисление и фосфорилирование. Усиление синтеза белка приводит к гипертрофии органов (миокарда, дыхательных мышц, альвеол, появлению новых капилляров). Одновременно с этой группой адаптивных процессов на ферментативном и структурном уровнях в дыхательный и сосудодвигательный центр мозга поступают сигналы о снижении парциального давления кислорода в крови. Идёт поток эфферентных сигналов на усиление дыхания и кровообращения. Происходит определенная централизация последнего. Открываются «дежурные» капилляры, усиливается кровоток за счёт уменьшения шунтирующего кровотока в капиллярах [33]. При адаптации к гипоксии уменьшается шунтирование крови в лёгких, а обеспечение клеток необходимым количеством кислорода достигается путём усиления микроциркуляции крови в тканях, укорочения промежутка диффузии кислорода из крови микрососудов в клетки и увеличения запасов кислорода за счёт прироста содержания миоглобина в мышцах.

Существенным эффектом адаптации к гипоксии является увеличение порога компенсации гипоксии. Происходит общее повышение функциональных возможности и повышение устойчивости к различным экстремальным и патологическим факторам. Эффекты тренировок гипоксией сохраняются в течение 3-6 месяцев. Важнейшим компонентом специфических изменений, происходящих в организме при адаптации к гипоксии, является перестройка тканевого и клеточного метаболизма в ответ на хроническую кислородную недостаточность. Результатом адаптации является сдвиг, направленный на поддержку синтеза макроэргов на максимально высоком уровне для уменьшения явлений тканевой гипоксии [41].

По мере развития адаптации (через 2 недели от начала ГГТ) в кровеносных сосудах увеличивается экспрессия гена NO-синтазы, что делает адаптацию надёжной и долговременной. У больных артериальной гипертензией

концентрация оксида азота в плазме снижена, поэтому нормализация метаболизма оксида азота у них особенно актуальна. Установлено, что 80 % общего сосудистого сопротивления приходится на долю малых сосудов (артериол, прекапилляров, артериоло-венулярных анастомозов) и только 20 % – на крупные артерии. Новообразование микрососудов после курсового применения ГГТ сопровождается уменьшением структурного компонента сосудистого сопротивления и способствует снижению АД при артериальной гипертензии.

Рядом авторов получены хорошие результаты применения ГГТ как при начальных формах стенокардии, так и при ее 3-4 функциональных классах. Описаны результаты использования этого способа лечения и у больных с крупноочаговым инфарктом миокарда. Дыхание гипоксической газовой смесью с содержанием кислорода 14-16% не только не приводил к ухудшению самочувствия этих больных, но и способствовало их более быстрому выздоровлению [41; 44; 49].

Таким образом, несмотря на применяемые многочисленные медикаментозные средства и методы лечения пылевой ХОБЛ, наблюдается дальнейшее увеличение уровня заболеваемости, снижение качества жизни, все более ранняя инвалидизация, приносящая большой экономический ущерб обществу. В последние десятилетия наметилось снижение смертности практически от всех распространенных болезней, и только смертность от ХОБЛ в целом и ее пылевого варианта продолжает расти. В основе клинкоморфологических изменений при ХОБЛ пылевой этиологии лежит комплекс сложных, многоуровневых, взаимно усугубляемых и до конца не изученных механизмов, включающих метаболические, генетические, регенераторные, иммунные / аутоиммунные, воспалительные, агрегационно-тромботические, оксидативные, сосудистые, присутствие которых приводит к прогрессированию хронического воспалительного процесса дыхательных путей с захватом легочной паренхимы и кровеносных сосудов. Содружественные эффекты иммунокомпетентных и тканевых клеток, клеток крови, метаболических

факторов способствуют гиперпластическим и пролиферативным реакциям с дальнейшим развитием процесса склерозирования ткани бронхиального дерева и лёгкого. Представленные данные свидетельствуют о целесообразности углубленного и детального изучения механизмов формирования и прогрессирования пылевой ХОБЛ, что в свою очередь позволит достичь понимания патогенетически обоснованного подхода к лечению и профилактике (вторичной и третичной) такой категории больных с использованием как медикаментозных, так и немедикаментозных направлений, включающих применение гипоксии-гиперокситерапии, для увеличения выживаемости, и оптимизации качества жизни.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Характеристика обследованных лиц

Все лица, как больные, так и здоровые, пребывали на обследовании, лечении и наблюдении в Республиканском центре профпатологии и реабилитации Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики с 2006 по 2019 год.

Для установления частоты развития пылевой ХОБЛ проспективно и ретроспективно (по данным историй болезни и архивного материала) проанализированы результаты обследования 1032 мужчин, страдающих ХОБЛ.

Из общей когорты лиц с ХОБЛ в исследование включен 261 (25,3 %) больной, из них 132 пациента с ХОБЛ пылевой этиологии и сопутствующей гипер-/дислипидемией, а также 129 – с не пылевой формой заболевания и дислипидемией.

Верификация диагноза ХОБЛ и оценка степени тяжести проводилась в соответствии с критериями GOLD. Наличие ХОБЛ было подтверждено анамнестически и инструментально (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$)/форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) < 70 %, прирост $ОФВ_1$ < 12 % и < 200 мл при проведении пробы с β_2 -агонистом.

Критерии включения: мужчины в возрасте от 35 до 65 лет; для больных с пылевой ХОБЛ стаж работы в подземных условиях 10 и более лет [37-38; 69; 73]; гипер-/дислипидемия; согласие участвовать в клиническом исследовании; установленный диагноз ХОБЛ согласно рекомендациям GOLD (2017); ХОБЛ 2-й и 3-й стадий заболевания в фазе обострения; 2 и более признака обострения (усиление одышки, повышение продукции мокроты или ее гнойности).

Критерии исключения / не включения: пациенты, перенесшие инфаркт миокарда; стенокардия напряжения 3-4 функциональный класс; наличие в анамнезе/статусе бронхиальной астмы, бронхоэктатической болезни, туберкулёза лёгких, онкологических заболеваний, тромбоэмболии ветвей

лёгочной артерии, клаустрофобии (для больных подгрупп ГБО); аллергический/гипертрофический ринит; признаки декомпенсации лёгочного сердца; пациенты, не способные правильно выполнять дыхательный маневр при тестировании ФВД; тяжелая почечная/печеночная недостаточность; не контролируемая артериальная гипертензия; сердечная недостаточность III-IV функционального класса; безуспешное лечение ингаляционными или системными ГКГ в течение 3-х предшествующих месяцев.

Все случаи профессиональных заболеваний обсуждались на врачебной экспертной комиссии Республиканской больницы профпатологии и реабилитации МЗ ДНР.

Схема клинического исследования больного состояла из классических диагностических принципов (рисунок 2.1).

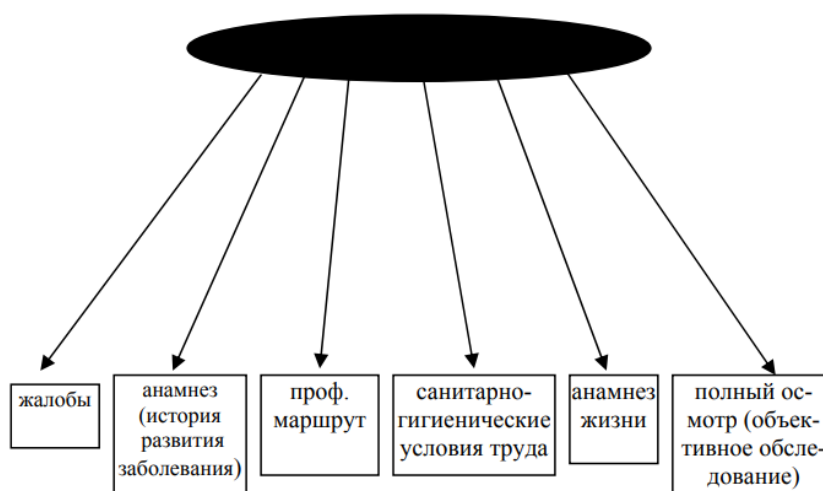


Рисунок 2.1 – Схема клинического обследования больных

В зависимости от наличия или отсутствия пылевого этиологического фактора ХОБЛ, группы больных были разделены на группу А – пациенты с пылевой ХОБЛ и группу Б – с непылевой ХОБЛ (рисунок 2.2). Представители группы А, методом случайной выборки были распределены в 3 подгруппы, гомогенные по полу – все мужчины, возрасту ($t=0,15$, $p=0,86$), длительности и тяжести заболевания ($t=0,45$, $p=0,34$ и $\chi^2=0,52$, $p=0,30$ соответственно).



Рисунок 2.2– Дизайн исследования и рандомизация в группы наблюдения.

1а подгруппа (n=45) включала пациентов, которые получали только базисную терапию продленным β_2 -агонистом тиотропиум бромидом и при необходимости ингаляционным кортикостероидом – беклометазоном дипропионатом (800 мкг/сутки). 2а подгруппа (n=44) – получала аналогичное базисное лечение, но с проведением сеансов ГБО. 3а подгруппа (n=43) получала такое же медикаментозное лечение, но с ГГТ. 4а подгруппа состояла из 40 условно здоровых мужчин аналогичного возраста. В ряде случаев при обострении ХОБЛ терапию усиливали антибиотиками группы цефалоспоринов или макролидов (при усилении гнойности мокроты, повышении температуры тела, ускорении СОЭ, появлении лейкоцитоза в анализах мокроты и/или крови) с учетом бактериограммы.

Представители группы Б с непылевой ХОБЛ методом случайной выборки были распределены также в 3 подгруппы наблюдения, статистически однородные по полу – все мужчины, возрасту ($t=0,10$, $p=0,91$), длительности и тяжести заболевания ($t=0,30$, $p=0,50$ и $\chi^2=0,43$, $p=0,38$ соответственно).

1б подгруппа (n=44) включала пациентов, которые получали только базисную терапию продленным β_2 -агонистом – тиотропиум бромидом и при необходимости ингаляционный кортикостероид – беклометазон дипропионат (800 мкг/сутки). 2б (n=42) подгруппа получала аналогичное базисное лечение, но с проведением сеансов ГБО. 3б подгруппа (n=43) получала такое же медикаментозное лечение с ГГТ. 4б подгруппа состояла из 40 условно здоровых мужчин аналогичного возраста. При необходимости все пациенты использовали короткодействующий β_2 -агонист сальбутамол в режиме «по требованию».

Все пациенты получали статины в суточной дозе 20-40 мг по аторвастатину.

Характеристика больных и здоровых представлена в таблице 2.1, из которой следует, что между подгруппами группы А и Б имели место статистически значимые отличия по возрасту больных. Если внутри группы А

и, соответственно, Б различия между подгруппами по возрасту не были установлены, то между группами различия среднего возраста составили 9,8 лет, что обусловлено более ранним началом именно пылевого варианта ХОБЛ. Если классическая не пылевая ХОБЛ обычно формируется к концу 4-го или началу 5-го десятилетия жизни, то пылевой вариант – гораздо раньше, поскольку это зависит не только от времени контакта с угольной пылью, продолжительности подземного стажа, но и от физико-химических параметров самой пыли и ее концентрации во вдыхаемом воздухе. Следует отметить, что в каждой из групп (А и Б) присутствует своя группа условно здоровых (4а и 4бсоответственно), что обусловлено статистически значимым различием среднего возраста у представителей групп с пылевой ХОБЛ и ее не пылевым аналогом. В контексте сказанного, средний возраст начала ХОБЛ у лиц с пылевым вариантом был статистически достоверно меньше (в среднем на 8 лет), чем у больных группы Б. Различия между пылевой и не пылевой ХОБЛ касались и тяжести течения заболевания. Так, у представителей группы А достоверно чаще встречалась 3-я стадия болезни.

В таблице 2.2 представлена ассоциированная патология обследуемых лиц. Как видно из таблицы среднее количество ассоциированных патологий из расчета на одного больного было достоверно выше у лиц с ХОБЛ не пылевой этиологии (группа Б), по сравнению с лицами пылевой этиологии (группа А). Между подгруппами группы А и Б не было статистически значимых отличий по частоте встречаемости, ассоциированной патологии. Наиболее часто у лиц как группы А, так и группы Б имела место – артериальная гипертензия, атеросклероз экстракраниальных сосудов и остеоартроз суставов и позвоночника.

Таблица 2.1 – Характеристика больных и здоровых на этапе включения в исследование

Характеристика	Группа А				Группа Б			
	Подгруппы				Подгруппы			
	1а (n=45)	2а (n=44)	3а (n=43)	4а (n=40)	1б (n=44)	2б (n=42)	3б (n=43)	4б (n=40)
Средний возраст больных/здоровых (M±m, годы)	44,5±0,24	44,0±0,16	44,8±0,11	44,4±0,11	56,2±0,14 ¹⁴⁷	55,9±0,19 ²⁵⁸	55,2±0,15 ³⁶⁹	55,8±0,21 ¹⁰
Возраст в начале ХОБЛ, (M±m, годы)	38,2±0,10	38,9±0,13	38,8±0,18	-	46,1±0,20 ¹⁴⁷	45,8±0,11 ²⁵⁸	45,5±0,14 ³⁶⁹	-
Стадия ХОБЛ (абс. (%)):								
- 2	33(73,3%)	32(72,7%)	32(74,4%)	-	37(84,1%) ¹⁴⁷	36(85,7%) ²⁵⁸	37(86,0%) ³⁶⁹	-
- 3	12(26,7%)	12(27,3%)	11(25,6%)	-	7(15,9%) ¹⁴⁷	6(14,3%) ²⁵⁸	6(13,9%) ³⁶⁹	-
Длительность ХОБЛ, (M±m, годы)	6,2±0,09	6,3±0,03	6,0±0,06	-	10,3±0,05 ¹⁴⁷	10,6±0,03 ²⁵⁸	10,8±0,09 ³⁶⁹	-

Примечания:

1. В таблице приведен % по отношению к количеству пациентов в каждой из групп;
2. ¹ – различия между аналогичными показателями в группе 1а и 1б статистически достоверны; ² – различия между аналогичными показателями в группе 1а и 2б статистически достоверны; ³ – различия между аналогичными показателями в группе 1а и 3б статистически достоверны; ⁴ – различия между аналогичными показателями в группе 2а и 1б статистически достоверны; ⁵ – различия между аналогичными показателями в группе 2а и 2б статистически достоверны; ⁶ – различия между аналогичными показателями в группе 2а и 3б статистически достоверны; ⁷ – различия между аналогичными показателями в группе 3а и 1б статистически достоверны; ⁸ – различия между аналогичными показателями в группе 3а и 2б статистически достоверны; ⁹ – различия между аналогичными показателями в группе 3а и 3б статистически достоверны; ¹⁰ – различия между аналогичными показателями в группах здоровых (4а и 4б) статистически достоверны.

Таблица 2.2 - Ассоциированная патология, абс (%)

	Подгруппы группы А			Подгруппы группы Б		
	1а (n=45)	2а (n=44)	3а (n=43)	1б (n=44)	2б (n=42)	3б (n=43)
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	8(17,8%)	7(15,9%)	7(16,3%)	11(25,0%) ¹⁴⁷	9(21,4%) ²⁵⁸	10(23,3%) ³⁶⁹
Стенокардия напряжения ФК 1-2	3(6,7%)	3(6,8%)	3(6,9%)	6(13,6%) ¹⁴⁷	6(14,3%) ²⁵⁸	6(13,9%) ³⁶⁹
Артериальная гипертензия	11(24,4%)	10(22,7%)	10(23,3%)	22(50,0%) ¹⁴⁷	20(42,6%) ²⁵⁸	21(48,8%) ³⁶⁹
Атеросклероз экстракраниальных сосудов	14(31,1%)	14(31,8%)	13(30,2%)	27(61,4%) ¹⁴⁷	26(61,9%) ²⁵⁸	26(60,5%) ³⁶⁹
Остеоартроз суставов/позвоночника	7(15,6%)	6(13,6%)	6(13,9%)	2(4,5%) ¹⁴⁷	27(64,3%) ²⁵⁸	28(65,1%) ³⁶⁹
Ожирение	8(17,8%)	8(18,2%)	8(18,6%)	11(25,0%) ¹⁴⁷	10(23,8%) ²⁵⁸	11(25,6%) ³⁶⁹
Среднее количество ассоциированных патологий из расчета на одного больного	3,3±0,09	3,2±0,04	3,3±0,08	5,5±0,06 ¹⁴⁷	5,2±0,09 ²⁵⁸	5,3±0,10 ³⁶⁹

Примечания:

1. В таблице приведен % по отношению к количеству пациентов в каждой из групп;
2. ¹ – различия между аналогичными показателями в группе 1а и 1б статистически достоверны; ² – различия между аналогичными показателями в группе 1а и 2б статистически достоверны; ³ – различия между аналогичными показателями в группе 1а и 3б статистически достоверны; ⁴ – различия между аналогичными показателями в группе 2а и 1б статистически достоверны; ⁵ – различия между аналогичными показателями в группе 2а и 2б статистически достоверны; ⁶ – различия между аналогичными показателями в группе 2а и 3б статистически достоверны; ⁷ – различия между аналогичными показателями в группе 3а и 1б статистически достоверны; ⁸ – различия между аналогичными показателями в группе 3а и 2б статистически достоверны; ⁹ – различия между аналогичными показателями в группе 3а и 3б статистически достоверны.

Наблюдение было разделено на 3 этапа. На этапе I собирали жалобы, проводили объективное исследование, выполняли комплекс лабораторных, функциональных и инструментальных исследований. На этапе II проводили повторную оценку состояния больных и изменений дополнительных методов исследования, а на этапе III оценивали отдаленные результаты лечения (через 3 года). В течение всего периода наблюдения 15-ти дневные сеансы ГГТ повторяли каждые полгода, т.е. дважды в год.

Некоторые показатели сравнивали с аналогичными у практически здоровых людей (группы контроля 4а и 4б), не различавшихся по возрасту и полу от больных групп А и Б соответственно.

2.2 Методы исследования

В процессе проведения иницирующего обследования и в последующем в ходе динамического повторения исследований использовали комплекс следующих методов: общеклинические (опрос, осмотр, перкуссия, пальпация, аускультация, изменение АД, подсчет частоты сердечных сокращений), клинический анализ крови и мочи, биохимические (концентрация в крови маркеров эндотелиальной дисфункции), иммуноферментные (исследование активности ренин-ангиотензиновой и симпато-адреналовой системы), инструментальные (ЭКГ покоя (6/12 канальный электрокардиограф «Bioset» 8000, Германия), рентгенография органов грудной клетки, трансторакальная ЭхоКГ (эхокардиограф «Sonoscape S22», фирмы «SonoscapeCo», Китай), доплерография, холтеровское мониторирование ЭКГ со спектральным анализом вариабельности сердечного ритма, суточное мониторирование АД (кардиомониторы «CardioTens» фирмы «Meditech», (Венгрия) и «Кардиотехника» – 04-АД-3(М), «Incart» (Россия)), расчетные, статистические.

Рентгенография органов грудной полости проводилась по стандартной методике. В сложных диагностических случаях пациентам проводилась компьютерная томография органов грудной полости (мультисрезовый

спиральный КТ-сканер ToshibaAguilionMulti 32), что давало возможность одновременного получения 32 срезов толщиной 0,5 мм за время полного оборота 0,35 секунд [22; 139].

Бронхоальвеолярный лаваж выполняли при фибробронхоскопии, проводимой под местной анестезией в положении больного сидя, после визуального обследования трахеи и бронхов [163]. Промывную жидкость (стерильный изотонический раствор хлорида натрия с рН 7,2-7,4 и температурой 38-40°C) вводили в устье сегментарного или субсегментарного бронха с помощью шприца порциями по 20 мл с последующей ее вакуум-аспирацией в стерильную ёмкость и бактериологическим посевом на питательные среды.

В 8 часов утра, после 12-ти часового голодания, проводили забор крови из поверхностных вен локтевой ямки, в объеме 10 мл, с использованием одноразовых стерильных инъекционных игл. Для получения сыворотки венозную кровь собирали в чистые сухие пробирки, с последующим центрифугированием при частоте 3000 оборотов в минуту – 10 минут.

Сывороточную концентрацию липидов крови измеряли при помощи полного биохимического анализатора «Cobas 4000» (Япония) с использованием наборов фирмы «Roshe». Типирование липидемии проводили согласно рекомендациям экспертов ВОЗ (2000 г.). Концентрацию холестерина липопротеидов низкой плотности рассчитывали по формуле:

$$ХС ЛПНП = ОХ - (ТГ/2,2 - ХС ЛПВП).$$

Далее проводили расчет уровня ХС ЛПОНП:

$$ХС ЛПОНП = ОХ - ХС ЛПНП - ХС ЛПВП,$$

где ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ОХ – общий холестерин, Т - триглицериды, ХС ЛПОНП – холестерин липопротеидов очень низкой плотности, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности.

Показатели С реактивного белка получали при помощи набора фирмы «DAI» (США) путем проведения твердофазового иммуносорбентного анализа [54; 279].

Для исследования обратимости обструкции проводится проба с короткодействующим β_2 -агонистом (сальбутамолом) в разовой дозе 400 мкг. Дозированные аэрозольные ингаляторы должны использоваться со спейсером. Повторное спирометрическое исследование необходимо провести через 15-30 мин. после ингаляции β_2 -агониста [230]. Бронходилатационный тест считается положительным, если после ингаляции бронходилататора коэффициент бронходилатации (КБД) по $ОФВ_1$ составляет не менее 12%, и при этом абсолютный прирост составляет 200 мл и более.

Формула для расчета КБД:

$$КБД = \frac{ОФВ_1 \text{ после (мл)} - ОФВ_{1исх} \text{ (мл)}}{ОФВ_{1исх} \text{ (мл)}} \times 100\%$$

где $ОФВ_{1исх.}$ – значение спирометрического показателя до ингаляции бронхолитика, $ОФВ_1$ после – значение спирометрического показателя после ингаляции бронхолитика.

Абсолютный прирост рассчитывали по формуле:

$$АП \text{ (мл)} = ОФВ_1 \text{ после (мл)} - ОФВ_1 \text{ исх. (мл)},$$

где $ОФВ_1$ исх. – значение спирометрического показателя до ингаляции бронходилататора, $ОФВ_1$ после – значение показателя после ингаляции бронходилататора.

При оценке бронходилатационного теста важно учитывать нежелательные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардию, аритмию, повышение артериального давления, а также появление таких симптомов, как возбуждение или тремор.

Подгруппы 3а и 3б получали 15-ти дневные сеансы ГГТ при помощи аппарата «Тибет-4», «Newlife», Россия.

Пациентам 3а и 3б подгрупп перед началом курса ГГТ определяли индивидуальную чувствительность пациентов к гипоксии путём проведения 10-минутного гипоксического теста (вдыхание через маску газовой смеси, содержащей 12 % кислорода) с ежеминутным мониторингом частоты сердечных сокращений (ЧСС) и насыщения гемоглобина кислородом (SaO_2). Всем пациентам проводили пробы для дальнейшего выбора оптимальной

схемы лечения. Пробу с задержкой дыхания проводили в двух вариантах: задержка дыхания на вдохе (проба Штанге) и задержка дыхания на выдохе (проба Генча). Пробы оценивали по продолжительности времени задержки и по показателю реакции (ПР) ЧСС. ПР получали при отношении величины ЧСС после окончания пробы к исходной частоте пульса. Тест с задержкой дыхания на вдохе проводили следующим образом. Исходно у обследуемого дважды подсчитывали пульс за 30 сек в положении стоя. Дыхание задерживалось на полном вдохе, который обследуемый делал после трех дыханий на 75% глубины полного вдоха. На нос одевали зажим. Время задержки регистрировали по секундомеру. Тотчас после возобновления дыхания подсчитывали частоту пульса. По длительности задержки дыхания пробу оценивали следующим образом: менее 39 сек – результат неудовлетворительный, 39-49 сек – результат удовлетворительный (достаточный), свыше 50 сек – результат хороший. ПР у здоровых людей не превышала 1,2. Более высокие значения ПР свидетельствуют о негативной реакции сердечно-сосудистой системы на гипоксию. Каждый сеанс состоял из 5 серий пятиминутного вдыхания гипоксической смеси и интервалов дыхания комнатным воздухом (нормоксические интервалы) такой же длительности или гипероксической газовой смеси O₂ (вместо нормоксической паузы, которая традиционно используется при проведении интервальной нормобарической гипокситерапии). При неудовлетворительной пробе Штанге и пробы Генча, ПР более 1,2 тренировки начинали с подачи 15%-14% гипоксической смеси. При удовлетворительной пробе Штанге и пробы Генча тренировки начинали 13%-12% насыщения кислородом гипоксической смеси. При пробе Штанге и пробе Генча «хорошо», тренировки начинали с подачи 12%-11% гипоксической смеси.

Сеансы ГБО проводились в одноместных барокамерах БЛКС-303МК. Курс включал 10 сеансов, величина избыточного давления 0,2-0,5 атм., экспозиция изопрессии 30-40 мин.

Изучение процессов микроциркуляции проводилось с использованием аппарата лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) ЛАКК-2 (ООО НПП «ЛАЗМА», г. Москва, РФ). Исследование проводилось в стандартных условиях тестирования с применением окклюзионной пробы. В качестве параметров, анализируемых при измерении тканевого кровотока методом ЛДФ, рассматривали показатели базального кровотока: показатель микроциркуляции (ПМ, перф. ед.), среднее квадратичное отклонение (флакс, СКО, перф. ед.), коэффициент вариации (Кв, %), рассчитывался индекс эффективности микроциркуляции (ИЭМ) – интегральный показатель, характеризующий соотношение механизмов активной и пассивной модуляции кровотока, а также показатели амплитудно-частотного спектра (вейвлет-преобразование). При проведении окклюзионной пробы оценивался резерв кровотока (РК, %, – отношение ПМ_{макс} к Мисх (%)) [310-311].

Исследование ФВД проводили в соответствии с рекомендациями Европейского респираторного общества методом спирографии. Исследование диффузионной способности легких (DLCO) проводили методом одиночного вдоха (пульмонологический комплекс MasterLabPro, фирма-производитель «Jaeger», Германия [261]. Оценка спирометрических показателей проводилась по отношению к должным величинам в зависимости от возраста, роста, пола и выражалась в процентах. Проводилось измерение скоростных показателей выдоха: ФЖЕЛ, ОФВ₁, пиковой скорости выдоха, скорости потока при форсированном выдохе при остатке 25% форсированной жизненной емкости легких, скорости потока при форсированном выдохе при остатке 50% и 75% форсированной жизненной емкости легких (МОС 25%, 50% и 75% соответственно), также проводилась запись и оценка кривой «поток-объем» форсированного выдоха. Полученные показатели форсированного выдоха выражали в процентах к должным величинам, что значительно упрощает сравнение различных групп обследуемых, исключая из процедуры стандартизацию по возрасту, весу, росту и полу.

Суточное мониторирование АД проводили при помощи кардиомонитора «CardioTens» (фирмы «Meditech», Венгрия). С целью выявления циркадного варианта колебаний АД рассчитывали циркадный индекс. При его величине от 10 до 20% устанавливали так называемый тип Dipper, при индексе менее 10% – тип Non-dipper, при значении более 20% – тип Over-dipper, а при негативных значениях – тип Night-peaker.

Желудочковые нарушения ритма и их варианты оценивали и классифицировали по Lown B. и Wolf M. в модификации Ryan M. (1975).

Сонографию и доплерографию проводили при помощи универсального сонографа «Sonoscape S22», фирмы «SonoscapeCo», Китай. Сонографическое исследование сердца проводили на этом же аппарате по стандартной методике из трансторакального доступа [12].

Систолическое давление в легочной артерии рассчитывалось по систолическому градиенту давления между правым желудочком и предсердием с учетом давления в правом предсердии [233; 238].

Для выявления диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) измеряли время замедления потока быстрого наполнения ЛЖ (DT) и время его изоволюметрического расслабления (IVRT). На основании полученных данных оценивали трансмитральный поток и классифицировали варианты диастолической дисфункции. При $E/A < 1,0$, $IVRT > 100$ мс и $DT > 230$ мс говорили о наличии релаксационного типа диастолической дисфункции (I тип). При значениях $E/A 1,0-2,0$, $IVRT 90-100$ мс, $DT > 160$ мс и при проведении пробы Вальсальвы $E/A < 1,0$, $DT > 230$ мс диагностировали псевдонормальный тип диастолической дисфункции (II тип). При $E/A > 2,0$, $IVRT < 90$ мс и $DT < 60$ мс констатировали наличие рестриктивного типа диастолической дисфункции (III тип).

Определяли электрокардиографические (ЭКГ) признаки гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) – индекс Соколова-Лайона > 35 мм, или амплитуда зубца R в отведении $aVL \geq 11$ мм, корнельское произведение > 2440 мм х мс или корнельский вольтажный индекс > 28 мм для мужчин и > 20 мм для женщин

[323].

Для выявления и оценки выраженности гипертрофии ЛЖ в ходе ЭхоКГ-исследования в автоматическом режиме при помощи интегрированного в эхокардиограф программного обеспечения получали величину массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ). При величине индекса ММЛЖ (ИММЛЖ) >125 г/м² для мужчин и >110 г/м² – для женщин констатировали наличие гипертрофии ЛЖ [238]. С целью установления геометрической модели ЛЖ использовали показатель относительной толщины стенки ЛЖ (ОТС). При отсутствии признаков ГЛЖ и $ОТС < 0,45$ имела место нормальная геометрия ЛЖ, а при значениях $ОТС > 0,45$ констатировали наличие концентрического ремоделирования ЛЖ. В случаях наличия ГЛЖ при $ОТС \geq 0,45$ определяли концентрическую, а при $ОТС < 0,45$ – эксцентрическую ГЛЖ.

Величину общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) рассчитывали по формуле:

$$ОПСС = АД_{ср} - ЦВД \times 79,92 / МОК \text{ (дин } \times \text{ с } \times \text{ см}^{-5} / \text{ м}^2)$$

где $АД_{ср}$ – среднее АД, ЦВД – системное венозное давление, МОК – минутный объем крови.

При помощи рутинных методик проводили определение содержания в периферической крови тромбоцитов (Тр). Для оценки их функционального состояния при помощи лазерного агрегометра «Viola» (Россия) оценивали степень адгезии тромбоцитов (САдТр), время адгезии тромбоцитов (ВАдТр) и степень агрегации тромбоцитов (САгТр) [349; 359].

При помощи детектирующих амплификаторов «ДТ-96» и «ДТпрайм» (Россия) проведены генетические исследования полиморфизма генов ADD1 (альфа-аддуктина 1378 G>T), AGT (ангиотензиногена 704 T>C), AGT (ангиотензиногена 521 C>T), AGTR1 (рецептор 1-го типа для ангиотензина 2 1166 A>C), AGTR2 (рецептор 2-го типа для ангиотензина 2 1675 G>A), CYP11B2 (цитохром 11b2, альдостеронсинтаза 344 C>T), GNB3 (бета 3 субъединица G-белка) – гуанин-связывающий белок 825 C>T, NOS3 (синтаза окиси азота 786 T>C), NOS3 (синтаза окиси азота 894 G>T). Для этого

использована методика полимеразной цепной реакции (ПЦР), которую проводили по схеме: денатурация 94°C – 5 мин, 35 циклов амплификации, включающей в себя денатурацию 94°C – 30 сек., отжиг праймеров 65°C – 45 сек, элонгация 72°C – 30 сек и окончательной элонгации 72°C – 7 мин. ПЦР-амплификаты разделяли с помощью электрофореза в 1,5%-ном агарозном геле в присутствии бромистого этидия. Гель фотографировали в проходящем ультрафиолетовом свете, в результате чего получали фрагмент длиной 319 пары нуклеотидов (п.н.), имеющий генотип D/D, генотип II имел длину 597 п.н. Наличие двух фрагментов 319 и 597 п.н. – соответствовало гетерозиготному генотипу I/D. Дорожки 1,8: ПЦР с фрагментами 319 и 597 п.н. гетерозиготный генотип I/D. Дорожки 2,6,7: ПЦР фрагмент 597 п.н., что соответствует гомозиготному генотипу II. Дорожки 3,4,5: ПЦР фрагмент длиной 319 п.н., что соответствует гомозиготному генотипу D/D. Дорожка 9: отрицательный контроль. Дорожка 10: маркер длин фрагментов от 100 до 1000 п.н.

Исследование сывороточных концентраций цитокинов (интерлейкинов 8 и 10) проводили с использованием реагентов фирмы «Вектор-Бест» (Россия) путем проведения твердо фазового иммуноферментного анализа на анализаторе RT-2100C (Китай).

Концентрацию TNF- α определяли при помощи реагентов «ИФА-TNF-alpha» производства «Цитокин» (Россия), гранулоцит-колониестимулирующего фактора – при помощи набора реактивов «ИФА-G-CSF» производства ООО «Цитокин» (Россия) на анализаторе «Униплан» АИФР-01.

Эндотелиальную функцию сосудов оценивали по уровням в крови эндотелина 1 (ЭТ1), тромбоксана А2 (ТхА2), простагландина I2 (Pgl2), гуанилатмонофосфата (GMP) и оксида азота (NO). Их сывороточные концентрации определяли иммуноферментным способом (райдер «PR2100 Sanofidiagnosticpasteur» (Франция) с использованием наборов «Amerchampharmaciabiotech» (Великобритания) и «ProCon» (Россия).

Сывороточную концентрацию NO определяли при помощи реактива Грейса с использованием спектрофотометра «СФ–56» (Россия).

Для определения содержания в крови лимфоцитов, их субклассов, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), фагоцитарной активности нейтрофилов (ФАН), индекса активации нейтрофилов (ИАН), теста с нитросиним тетразолам (НСТ-тест), использовали стандартные тесты.

ФАН периферической крови определяли по соотношению к тесту культуры стафилококка штамма 209. Рассчитывали ФАН (ФАН – % клеток, которые вступили в фагоцитоз) через 30 и 90 минут выдержки в термостате).

Фагоцитарное число (ФЧ) – среднее количество микробов, поглощенных одним нейтрофилом крови. ФЧ 30 и ФЧ 90 – количество фагоцитированных микробов после 30 и 90 минутной инкубации. В стерильную пробирку с заранее внесенным раствором 0,6 мл гепарина в разведении 1:10, добавляли 10 мл крови из кубитальной вены. Кровь тщательно перемешивали и центрифугировали на протяжении 10 минут при скорости движения центрифуги 1000 об/минуту. Плазму вместе со слоем лейкоцитов осторожно эвакуировали пипеткой и помещали в чистую центрифужную пробирку с добавленными 5-6 мл среды 199. Лейкоциты отмывали центрифугированием в течение 10 минут при скорости 1000 об/минуту. Надосадочную жидкость удаляли, а находящиеся в осадке лейкоциты ресуспендировали в среде 199 дважды, каждый раз повторяя процедуру «мягкого» центрифугирования. Затем пипеткой отбирали надосадочную жидкость и часть клеточной взвеси, оставив в центрифужной пробирке 0,2 мл клеточной взвеси в среде 199. С косога агара с суточной культурой стафилококка стерильным изотоническим раствором натрия хлорида смывали колонии микробов. Используя стандарт оптической мутности, разводили микробную взвесь до концентрации 1 млрд. микробных клеток в 1 мл; 0,3 мл этой взвеси вносили в пробирку, содержащую 0,2 мл лейкоцитов в среде 199, и добавляли 0,15 мл свежих донорских сывороток АВ (IV) группы. После перемешивания помещали в термостат на 30 минут при 37°C, а затем в пробирку добавляли

5 мл прогретого до 37°C изотонического раствора натрия хлорида, встряхивали и повторно центрифугировали в течение 10 минут со скоростью 1500 об/минуту. По окончании центрифугирования надосадочную жидкость удаляли и делали мазки. Остатки снова помещали в термостат при 37°C для продолжения инкубации еще в течение 90 мин. После высыхания мазки фиксировали в течение 10 минут в абсолютном метиловом спирте и красили по Романовскому-Гимзе азур-эозином.

По степени активности все нейтрофилы разбивали на 4 группы: 0 – клетки с единичными гранулами или без них, 1 – клетки с образованиями, суммарный диаметр которых суммарно не превышает 1/3 ядра, 2 – клетки с образованиями, суммарный диаметр которых больше 1/3 площади ядра, но не больше целого ядра, 3 – нейтрофилы с отложениями диформаза, которые превышают размеры ядра. Для определения индекса активации нейтрофилов (ИАН) использовали формулу:

$$ИАН = (Ax0 + Bx1 + Cx2 + Dx3) / 100,$$

где А – число нейтрофилов в 0-й группе, В – в 1-ой группе, С – во 2-й группе, Д – в 3-ей группе.

Для определения поверхностных антигенов типа CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD22+, суспензию мононуклеаров наносили на предметное стекло. Высушенные не фиксированные мазки, завернутые в фольгу, сохраняли при (-20) – (-70)°C на протяжении 3-6 месяцев. Извлеченные из холодильника препараты доводили до комнатной температуры, разворачивали фольгу и опускали в забуферный физиологический раствор на 15-20 с. Излишки жидкости со стекла удаляли колебаниями. На тыльной поверхности стекла помечали зону нанесения антител. По краям зоны жидкость тщательно устраняли фильтровальной бумагой или электроотсосом. Наносили 10-20 мкл антител в рабочем разведении, инкубировали на льду во влажной камере 45-60 минут. Капли струшивали, смывали потоком забуференного физиологического раствора из пастеровской пипетки, направленной выше зоны нанесения антител на протяжении 5-10 сек, промывали в 3-х сменах

забуференного физиологического раствора по 5 минут. Жидкость с тыльной стороны стекла и по краям зоны нанесения антител убирали и наносили меченные FITCом антивидовые антитела в рабочем разведении на 45-60 минут. После трехкратного отмывания в забуференном физиологическом растворе на стекло наносили 50% раствор глицерина и 4% формальдегида. Подсчет результатов осуществляли при помощи люминесцентного микроскопа со светофильтрами. Меченные клетки считали по зеленой флюоресценции клеточной поверхности диффузного или очагового характера. Подсчет проводили относительно 200 клеток с контролем при использовании фазово-контрастной микроскопии по количеству клеток с цитоплазматической мембраной, которая светится более, чем на 1/3 периметра или с гранулированным свечением мембраны или клеток, которые создали «шапочки».

Для определения среднего диаметра эритроцитов, их толщины и индекса сферичности использовали окуляр-микрометр. При величине индекса сферичности $< 3,4$ – эритроцит определяли, как сфероцит, а при $> 3,9$ – планоцит.

Определение сывороточного содержания основного фактора роста фибробластов (ОФРФ) проводили иммуноферментным методом (ИФА, 96) с помощью наборов (R 4789) для высокочувствительной диагностики (чувствительность 0,25 пг/мл) (Компания «БиоВитрум», Россия).

Для оценки параметров качества жизни пользовались русскоязычным опросником SF-36 [251; 346; 354].

Всем больным в динамике (исходно, через 6 месяцев и 3 года) проводили общеклиническое обследование, которое включало: оценку клинических симптомов в баллах. Клиническая картина заболевания – наличие и выраженность кашля, мокроты, одышки, аускультативная картина в лёгких подсчитывалась с применением балльной системы выраженности каждого симптома, с последующим подсчетом кумулятивного индекса, представляющего сумму баллов всех клинических симптомов. Одышка:

0 баллов – отсутствие симптома, 1 балл – минимальное проявление признака, не ограничивающее активность, 2 балла – выраженное проявление признака, ограничивающее активность, 3 балла – симптом резко ограничивает активность. Кашель: 0 баллов – отсутствие симптома, 1 балл – только по утрам, 2 балла – редкие эпизоды в течение дня, 3 балла – почти постоянный (постоянный). Количество отделяемой мокроты: 0 баллов – отсутствие, 1 балл – скудное количество, непостоянно, 2 балла – скудное количество, постоянно, 3 балла – умеренное количество (до 50 мл) в течение дня, 4 балла – больше 50 мл в течение дня. Хрипы: 0 баллов – отсутствие симптома, 1 балл – единичные, исчезающие при покашливании, 2 балла – единичные, постоянные, 3 балла – множественные, постоянные. Ночная симптоматика: 0 баллов – отсутствие симптомов; 1 балл – иногда, 2 балла – 1 раз в неделю, 3 балла – ежедневно.

В работе использовали несколько критериев оценивания эффективности лечения: «значительное улучшение», «улучшение», «без изменений», «ухудшение». Непосредственные результаты лечения выражали суммой баллов интегральной оценки динамики субъективных и объективных показателей, включая динамику клинических, лабораторных и функциональных данных: «4» – показатель нормальный; «3» – показатель улучшился по сравнению с исходным уровнем более чем на 75%; «2» – показатель улучшился на 25-75%; «1» – показатель улучшился на 10-25%; «0» – не изменился (колеблется от исходного уровня на 10%); «-1» – ухудшение по сравнению с исходным уровнем более чем на 10%. Производили подсчёт коэффициента эффективности (сумму делили на учитываемое число признаков). Полученное значение коэффициента составило основу количественной оценки результатов восстановительного лечения: значение меньше 1 оценивали, как «ухудшение состояния», 1-1,2 – «без перемен», 1,3-2,0 – «незначительное улучшение», 2,1-3,0 и выше – «значительное улучшение».

Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с использованием пакета лицензионной программы для статистического анализа «Statistica 6.0» [31; 192; 204; 206; 225]. Табличные данные представляли в виде средней величины (M) и стандартной ошибки средней величины (m). Проверку на нормальность распределения проводили при помощи метода Шапиро-Вилка. Множественные сравнения между группами больных, а также между группами больных и здоровых проводили с использованием критерия Крускал-Уоллиса. Сравнение аналогичных параметров в динамике наблюдения осуществляли при помощи критерия Вилкоксона (D). Для сравнения качественных показателей определяли величину χ^2 . За уровень значимости (p) принимали величину $p < 0,05$.

ГЛАВА 3

КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПЫЛЕВОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ

Результаты объективного исследования у больных ХОБЛ зависят от степени бронхиальной обструкции, наличия эмфиземы лёгких и лёгочной недостаточности (ЛН). При осмотре обращают внимание на участие дыхательной мускулатуры в акте дыхания, которое ассоциировано с тяжёлой обструкцией. У лиц с развитием эмфиземы при осмотре грудная клетка имеет нередко бочкообразную форму, заполненные надключичные промежутки, границы лёгких смещены книзу, при перкуссии – коробочный перкуторный звук, ослабление везикулярного дыхания. Цианоз / акроцианоз характеризуется как «теплый» и является проявлением гипоксии / гиперкапнии и наблюдается при тяжелой дыхательной / сердечной недостаточности [265]. Признаком бронхиальной обструкции является наличие сухих (свистящих и жужжащих) хрипов преимущественно на выдохе, количество которых нередко увеличивается в горизонтальном положении. Одышка у больных ХОБЛ носит экспираторный характер и, даже будучи выраженной, не приводит к положению ортопное. Отсутствие какой-либо патологии в физикальных данных не исключает наличия ХОБЛ.

Первый тип обострения характеризуется нарастанием проявлений воспалительного синдрома и сопровождается повышением температуры тела, увеличением количества, вязкости и «гнойности» мокроты, ростом острофазовых показателей крови (лейкоцитоз, повышение СОЭ, α_2 -глобулинов, С-реактивного белка). Второй тип обострения проявляется нарастанием одышки, усилением внелёгочных проявлений ХОБЛ (слабость, усталость, головная боль, плохой сон, депрессия), может появиться удушье.

Частота клинических проявлений респираторного синдрома приведена в таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Частота клинических признаков у больных ХОБЛ, (абс., %)

Клинические признаки	Группа А			Группа Б		
	1а (n=45)	2а (n=44)	3а (n=43)	1б (n=44)	2б (n=42)	3б (n=43)
Сухой кашель	14(31,1%)	13(29,5%)	13(30,2%)	8(18,2%) ¹⁴⁷	8(19,0%) ²⁵⁸	8(18,6%) ³⁹
Влажный кашель	31(68,9%)	31(70,5%)	31(72,1%)	36(81,8%) ¹⁴⁷	34(80,9%) ²⁵⁸	35(81,4%) ³⁶⁹
Инспираторная одышка	3(6,7%)	3(6,8%)	3(6,9%)	2(4,5%)	2(4,8%)	2(4,6%)
Экспираторная одышка	36(80,0%)	35(79,5%)	34(79,1%)	29(65,9%) ¹⁴⁷	28(66,7%) ²⁵⁸	28(65,1%) ³⁶⁹
Смешанная одышка	6(13,3%)	6(13,6%)	6(13,6%)	3(6,8%) ¹⁴⁷	3(7,1%) ²⁵⁸	2(4,6%) ³⁶⁹
Усиление одышки в горизонтальном положении	18(40,0%)	18(40,9%)	17(39,5%)	9(20,4%) ¹⁴⁷	9(21,4%) ²⁵⁸	8(18,6%) ³⁶⁹
Усиление одышки ночью	16(35,6%)	15(34,1%)	15(34,1%)	14(31,8%)	14(33,3%)	13(30,2%) ³⁶⁹
Ослабленное везикулярное дыхание	16(35,6%)	16(36,4%)	15(34,1%)	11(25,0%) ¹⁴⁷	10(23,8%) ²⁵⁸	10(23,3%) ³⁶⁹
Удлиненный выдох	26(57,8%)	26(59,1%)	25(58,1%)	13(29,5%) ¹⁴⁷	12(28,6%) ²⁵⁸	12(27,9%) ³⁶⁹
Сухие хрипы	42(93,3%)	42(95,5%)	41(95,3%)	35(79,5%) ¹⁴	35(83,3%) ²⁵⁸	35(81,4%) ⁶⁹
Влажные хрипы	6(13,3%)	6(13,6%)	6(13,9%)	4(9,1%) ¹⁴⁷	3(7,1%) ²⁵⁸	3(6,9%) ³⁶⁹
Отеки	7(15,6%)	6(13,6%)	6(13,9%)	1(2,3%) ¹⁴⁷	1(2,4%) ²⁵⁸	1(2,3%) ³⁶⁹
Набухание шейных вен	5(11,1%)	5(11,4%)	4(9,3%)	1(2,3%) ¹⁴⁷	1(2,4%) ²⁵⁸	1(2,3%) ³⁶⁹
Увеличение печени	6(13,3%)	6(13,6%)	5(11,6%)	2(4,5%) ¹⁴⁷	2(4,8%) ²⁵⁸	1(2,3%) ³⁶⁹

Примечания (здесь и в таблицах 3.2-3.4 и 3.6-3.10): ¹ - различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 1б достоверны; ² – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 2б достоверны; ³ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 3б достоверны; ⁴ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 1б достоверны; ⁵ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 2б достоверны; ⁶ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 3б достоверны; ⁷ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 1б достоверны; ⁸ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 2б достоверны; ⁹ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 3б достоверны. Для всех пар сравниваемых признаков $p < 0,05$.

Как следует из таблицы, среди вариантов кашля преобладающим был влажный, причем он чаще имел место у представителей группы Б. Напротив, у представителей подгрупп группы А чаще имела место экспираторная одышка с усилением в горизонтальном положении (до 40% случаев), что практически двукратно превышала подгруппы группы Б ($p < 0,05$). Также статистически достоверно чаще в подгруппах группы А наблюдался удлиненный выдох в 2 раза чаще, чем у представителей группы Б ($p < 0,05$). В подгруппах группы А достоверно чаще, чем в подгруппах группы Б выслушивались сухие свистящие и влажные хрипы, а также троекратно чаще при осмотре обнаруживались набухшие югулярные вены и шестикратно – увеличение размеров печени ($p < 0,05$). Представленные данные свидетельствуют, как о более тяжелом течении бронхообструктивного синдрома при пылевом варианте ХОБЛ, так и о клинических признаках правожелудочковой сердечной недостаточности (хронического легочного сердца).

При оценке частоты фенотипов течения ХОБЛ у представителей пылевого и не пылевого варианта заболевания, оказалось, что при пылевом варианте заболевания достоверно чаще встречался бронхитический вариант заболевания, а при не пылевой ХОБЛ, напротив, эмфизематозный (см. табл. 3.2). Преимущественно бронхитический вариант (так называемый синий отечный) характеризуется более молодым возрастом, чем эмфизематозный, что как раз имеет отношение к возрастной категории наших пациентов с пылевой ХОБЛ. Бронхитический тип характеризуется преобладанием признаков бронхита (кашель, выделение мокроты). Эмфизема в этом случае менее выражена. Эмфизематозный тип – эмфизема является ведущим патологическим проявлением, одышка преобладает над кашлем. Однако в клинической практике очень редко можно выделить эмфизематозный или бронхитический фенотип ХОБЛ в «чистом» виде (правильнее было бы говорить о преимущественно бронхитическом или преимущественно эмфизематозном фенотипе заболевания). При невозможности выделения преобладания того или иного фенотипа следует говорить о смешанном фенотипе [306].

Таблица 3.2 – Частота фенотипических вариантов ХОБЛ, (абс., %)

Фенотипические варианты	Группа А			Группа Б		
	1а (n=45)	2а (n=44)	3а (n=43)	1б (n=44)	2б (n=42)	3б (n=43)
Бронхитический (синий тип)	31 (68,9%)	31 (70,5%)	30 (69,8%)	22 (50,0%) ¹⁴⁷	21 (50,0%) ²⁵⁸	22 (51,2%) ³⁶⁹
Эмфизематозный (розовый тип)	14 (31,1%)	13 (29,5%)	13 (30,2%)	22 (50,0%) ¹⁴⁷	21 (50,0%) ²⁵⁸	21 (48,8%) ³⁶⁹

В клинических условиях чаще встречаются больные со смешанным типом заболевания. Нередко этот вариант протекает с признаками очагового или диффузного цианоза как проявление правожелудочковой сердечной недостаточности по типу «cor pulmonale» [168; 199; 200], которое как раз чаще и встречается среди больных пылевым заболеванием бронхов. При этом варианте преобладает кашлевой синдром с обилием гнойной мокроты. Преобладание эмфизематозного типа характеризуется наличием скудного количества мокроты и превалированием одышки [205; 229], признаками лёгочной гиперинфляции и сниженной диффузионной способностью лёгких.

По частоте типов нарушения ФВД среди представителей группы А преобладающим был обструктивный и в меньшей степени смешанные варианты (табл. 3.3).

Таблица 3.3 – Частота типов нарушения функции внешнего дыхания у больных ХОБЛ, (абс., %)

Признаки	Группа А			Группа Б		
	1а (n=45)	2а (n=44)	3а (n=43)	1б (n=44)	2б (n=42)	3б (n=43)
Обструктивный	30 (66,7%)	30 (68,2%)	29 (67,4%)	38 (86,4%) ¹⁴⁷	37 (88,0%) ²⁵⁸	38 (88,4%) ³⁶⁹
Рестриктивный	1 (2,2%)	1 (2,3%)	1 (2,3%)	-	-	-
Смешанный	14 (31,1%)	13 (29,5%)	13 (30,2%)	6 (13,6%) ¹⁴⁷	5 (11,9%) ²⁵⁸	5 (11,6%) ³⁶

У представителей группы Б исключительно преобладал обструктивный вариант. Рестриктивные вентиляционные нарушения обусловлены процессами, снижающими растяжимость легких и, следовательно, ограничивающими наполнение легких воздухом.

Результаты оценки тяжести бронхиальной обструкции приведены в таблице 3.4.

Таблица 3.4 – Частота тяжести бронхиальной обструкции у больных ХОБЛ, (M±m, %)

Степени тяжести бронхиальной обструкции	Группа А			Группа Б		
	1а (n=45)	2а (n=44)	3а (n=43)	1б (n=44)	2б (n=42)	3б (n=43)
Легкая ОФВ ₁ >70%	4 (8,9%)	3 (6,8%)	3 (6,9%)	12 (27,3%) ¹⁴⁷	12 (28,6%) ²⁵⁸	12 (27,9%) ³⁶⁹
Умеренная ОФВ ₁ 60–69%	32 (71,1%)	32 (72,7%)	32 (74,4%)	27 (61,4%) ⁴⁷	26 (61,9%) ²⁵⁸	26 (60,5%) ³⁶⁹
Среднетяжелая ОФВ ₁ 50–59%	9 (20,0%)	9 (20,5%)	8 (18,6%)	5 (11,4%) ¹⁴⁷	4 (9,5%) ²⁵⁸	5 (11,6%) ³⁶⁹
Тяжелая ОФВ ₁ 35–49%	-	-	-	-	-	-

Как следует из приведенных данных, у представителей группы А преобладающим вариантом была умеренно выраженная бронхиальная обструкция и менее часто среднетяжелая. У представителей группы Б, напротив, частота среднетяжелой обструкции была достоверно меньше, чем в группе А, а лёгкой степени обструкции, напротив, достоверно больше, чем в группе А. Следовательно при пылевой ХОБЛ достоверно преобладающими являются умеренно выраженная и среднетяжёлая бронхиальная обструкция, а у лиц с не пылевой ХОБЛ, напротив, лёгкая и умеренная, что подтверждает более тяжелое клиническое течение заболевания именно у лиц с пылевой этиологией заболевания.

В начале развития патологических нарушений, когда объём лёгких еще не снижен, скоростные показатели и отношение $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ могут увеличиваться вследствие того, что паренхима лёгких оказывает большее растягивающее действие на дыхательные пути: просвет бронхов увеличивается относительно объёма лёгких [230]. При прогрессировании заболевания происходит уменьшение воздушности лёгочной ткани. Это проявляется снижением ЖЕЛ, кривая поток-объём становится высокой и узкой. Рестриктивные нарушения могут встречаться при интерстициальных заболеваниях лёгких, обширной воспалительной инфильтрации лёгочной ткани, гипоплазии и ателектазах лёгкого, после резекции лёгочной ткани. При подозрении на интерстициальные заболевания лёгких следует измерить диффузионную способность лёгких и общую ёмкость лёгких. К рестрикции также может приводить и внелёгочная патология, например, поражение грудного отдела позвоночника, рёбер, дыхательной мускулатуры; высокое стояние диафрагмы, что делает невозможным выполнение глубокого полноценного вдоха; нарушение регуляции дыхания при угнетении дыхательного центра наркотическими препаратами или его повреждении опухолью, кровоизлиянием. При подозрении на мышечную слабость как причину рестрикции следует измерить силу дыхательных мышц. Для диагностики рестриктивных нарушений недостаточно спирометрического

исследования, а следует выполнить бодиплетизмографию и измерить лёгочные объёмы.

$МОС_{25-75}$ – максимальная объёмная скорость в средней части форсированного экспираторного маневра между 25 % и 75 % ФЖЕЛ. Этот показатель можно измерить непосредственно по спирограмме либо рассчитать по кривой поток–объём. Некоторые исследователи считают, что $МОС_{25-75}$ более чувствителен, чем $ОФВ_1$ при диагностике ранних стадий бронхиальной обструкции, однако он имеет более широкий диапазон нормальных значений. Максимальные объёмные скорости экспираторного потока ($МОС_{25}$, $МОС_{50}$ и $МОС_{75}$) на разных уровнях ФЖЕЛ (25%, 50% и 75%, соответственно) не обладают высокой воспроизводимостью, подвержены инструментальной ошибке и зависят от приложенного экспираторного усилия, поэтому не играют существенной роли при определении типа и тяжести нарушений лёгочной вентиляции.

Причиной этого чаще всего является сужение просвета дыхательных путей при бронхиальной астме, ХОБЛ, эмфиземе, сдавление крупных бронхов и трахеи, стенозирование рубцовой тканью. При подозрении на бронхиальную астму следует провести бронходилатационный тест, а при необходимости – бронхоконстрикторный тест. Для оценки выраженности эмфиземы следует исследовать общую ёмкость лёгких и диффузионную способность лёгких. Особое внимание следует уделить синхронному снижению $ОФВ_1$ и ФЖЕЛ, при котором отношение $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ остаётся нормальным или почти нормальным. Такие изменения спирограммы чаще всего наблюдаются, если пациент делает вдох или выдох не полностью или если поток настолько медленный, что для выдыхания всего воздуха из лёгких требуется слишком большая продолжительность выдоха. Другая возможная причина одновременного снижения $ОФВ_1$ и ФЖЕЛ – коллапс мелких дыхательных путей в начале выдоха. Если такие изменения наблюдаются при выполнении маневра с максимальным усилием, достоверный прирост $ОФВ_1$ после ингаляции бронхолитика подтвердит наличие экспираторного коллапса.

Достоверное увеличение $ОФВ_1$, ФЖЕЛ или обоих параметров после ингаляции бронхолитика свидетельствует об обратимости обструктивных нарушений.

По результатам анализа параметров ФВД оказалось, что у больных, относящихся к группе А отмечены более низкие значения $ОФВ_1$, как по сравнению с группой контроля (4а), так и группой Б (табл. 3.5). Также достоверно ниже оказались показатели ФЖЕЛ, МОС и ЖЕЛ. В этой группе величина аэродинамического сопротивления воздуха, напротив, была достоверно больше, чем в подгруппах группы Б, а процессы альвеолярной диффузии хуже, чем в группе сравнения. Приведенные данные свидетельствуют в пользу более тяжелого течения бронхиальной обструкции, о чём и свидетельствуют как скоростные показатели, прежде всего величина $ОФВ_1$ и МОС, так и величина аэродинамического сопротивления. Снижение ЖЕЛ является, более вероятно, отражением процессов диффузного пневмосклероза, возможно индуцированного угольной пылью и процессами ее дальнейшей организации. Важным моментом является ухудшение диффузионной способности лёгких, что также является отражением потери численности функционирующих альвеол и замещения их соединительной тканью.

Морфологически на начальных этапах ХОБЛ обычно имеет место негнойное воспаление и гиперсекреция слизи в бронхах диаметром более 2 мм. Персистенция ХОБЛ и особенно развитие обострений заболевания сопровождается прогрессированием структурных изменений в бронхах. Так, продуктивное воспаление в бронхиолах диаметром менее 2 мм сопровождается утолщением стенок бронхиол, формированием бронхиолоэктазов и бронхиолита с формированием вентиляционных нарушений обструктивного характера. Выраженность воспаления, экссудации и фиброза в дистальных воздушных путях коррелирует со снижением $ОФВ_1$.

Таблица 3.5 – Абсолютные респираторные показатели у больных ХОБЛ и у здоровых, (M±m)

Клинические признаки	Группа А				Группа Б			
	1а (n=45)	2а (n=44)	3а (n=43)	4а (n=40)	1б (n=44)	2б (n=42)	3б (n=43)	4б (n=40)
ОФВ ₁ , л	2,03±0,02**	2,04±0,03**	2,03±0,05**	2,77±0,02	2,14±0,01 ^{147**}	2,13±0,07 ^{258**}	2,14±0,05 ^{369**}	2,68±0,01*
ФЖЕЛ, л	2,98±0,07**	2,99±0,06**	2,98±0,04**	3,39±0,06	3,08±0,05 ^{147**}	3,10±0,03 ^{258**}	3,12±0,02 ^{369**}	3,33±0,02*
МОС _{25%} , л/с	3,77±0,10**	3,76±0,11**	3,77±0,09**	5,79±0,07	3,85±0,10 ^{147**}	3,86±0,08 ^{258**}	3,88±0,04 ^{369**}	5,70±0,03*
МОС _{50%} , л/с	1,78±0,06**	1,78±0,08**	1,79±0,02**	2,45±0,02	1,92±0,07 ^{147**}	1,90±0,10 ^{258**}	1,89±0,09 ^{369**}	2,34±0,08*
МОС _{75%} , л/с	0,28±0,10**	0,27±0,13**	0,28±0,08**	0,84±0,04	0,44±0,11 ^{147**}	0,43±0,06 ^{258**}	0,43±0,02 ^{369**}	0,75±0,05*
ЖЕЛ, л	2,90±0,03**	2,90±0,04**	2,91±0,05**	3,33±0,03	3,05±0,07 ^{147**}	3,02±0,09 ^{258**}	3,09±0,03 ^{369**}	3,23±0,01*
ОО, л	2,87±0,07**	2,88±0,05**	2,87±0,04**	2,50±0,10	2,66±0,04 ^{147**}	2,62±0,08 ^{258**}	2,60±0,09 ^{369**}	2,59±0,06*
Индекс Тиффно, ед.	69,14±1,30**	69,12±1,17**	69,15±1,24**	82,9±1,30	74,15±1,55 ^{147**}	74,15±1,45 ^{258**}	74,10±1,51 ^{369**}	77,3±1,20*
Индекс Генслара, ед	68,63±1,18**	68,60±2,20**	68,65±1,08**	80,97±1,22	76,06±1,17 ^{147**}	76,13±1,24 ^{258**}	77,20±1,31 ^{**369}	73,66±1,18*
R _{tot} , мм рт.ст./л/сек	33,40±2,25**	33,43±2,31**	33,41±2,13**	15,73±2,56	28,42±2,09 ^{147**}	28,10±2,36 ^{258**}	28,17±2,02 ^{369**}	17,99±2,11*
DLCO, мл/мин/мм рт.ст	18,60±1,15**	18,62±1,18**	18,30±1,20**	26,50±1,22	20,63±1,16 ^{147**}	20,31±1,11 ^{258**}	20,50±1,12 ^{369**}	24,01±1,32*
АО, л	5,91±0,01**	5,90±0,04**	5,90±0,04**	5,59±0,05	5,82±0,02 ^{147**}	5,81±0,04 ^{258**}	5,82±0,07 ^{369**}	5,69±0,03*

Примечания к таблице 3.5:

¹ – различия между показателями в подгруппе 1а и 1б достоверны;

² – различия между показателями в подгруппе 1а и 2б достоверны;

³ – различия между показателями в подгруппе 1а и 3б достоверны;

⁴ – различия между показателями в подгруппе 2а и 1б достоверны;

⁵ – различия между показателями в подгруппе 2а и 2б достоверны;

⁶ – различия между показателями в подгруппе 2а и 3б достоверны;

⁷ – различия между показателями в подгруппе 3а и 1б достоверны;

⁸ – различия между показателями в подгруппе 3а и 2б достоверны;

⁹ – различия между показателями в подгруппе 3а и 3б достоверны;

* – различия между показателями в подгруппах здоровых (4а и 4б) достоверны;

** – различия между показателями у больных и здоровых в каждой из групп (А и Б) достоверны.

Для всех пар сравниваемых признаков $p < 0,05$.

Периферическая обструкция ведет к ограничению скорости воздушного потока и прогрессивному увеличению «воздушных ловушек» во время выдоха, что приводит к повышенной воздушности лёгких – гиперинфляции. Гиперинфляция развивается на ранних стадиях ХОБЛ и является ведущим механизмом в развитии экспираторной одышки. Деструкция паренхимы, обусловленная эмфиземой, способствует как ограничению воздушного потока, так и нарушениям газового обмена [150]. Нарушения альвеолярной вентиляции и уменьшение лёгочного васкулярного объёма ведет к гипоксемии и гиперкапнии. Все эти факторы способствуют нарушению сократительных свойств дыхательной мускулатуры (т.н. «усталость» дыхательной мускулатуры). На поздних стадиях течения ХОБЛ может развиваться лёгочная гипертензия, которая обусловлена главным образом гипоксической вазоконстрикцией малых лёгочных артерий и их последующим склерозированием [87; 90; 355]. В этом контексте, следует считать, что при пылевом варианте ХОБЛ развиваются несколько направлений патологических процессов, приводящих к пневмосклерозу. К ним следует отнести перибронхиальный склероз, обуславливающий увеличение постоянной жесткости и снижение физиологической податливости, а также пневмофиброз вследствие пылевой аттракции и вторичного запустевания мелких веточек лёгочной артерии. Всё указанное с течением времени приводит к утрате функциональной поверхности и гибели альвеолярного аппарата, что проявляется с одной стороны – дыхательной недостаточностью, а с другой – прогрессирующей гипоксией, появлением цианоза и развитием лёгочного сердца.

При сравнении частоты степеней тяжести дыхательной недостаточности между представителями группы А и Б оказалось, что в группе Б частота больных без дыхательных нарушений в 2 раза превышала показатели в группе А, что представлено в таблице 3.6. Частота дыхательной недостаточности 2 стадии в группе Б была в 4 раза меньше, чем в группе А.

Таблица 3.6 – Степени дыхательной недостаточности (ДН) у больных ХОБЛ, (абс., %)

Степени тяжести	Группа А			Группа Б		
	1а (n=45)	2а (n=44)	3а (n=43)	1б (n=44)	2б (n=42)	3б (n=43)
ДН0 (PaO ₂ ≥ 80 мм рт.ст., SaO ₂ ≥ 95 %)	5 (11,1%)	5 (11,4%)	4 (9,3%)	10 (22,7%) ¹⁴⁷	9 (21,4%) ²⁵⁸	10 (23,3%) ³⁶⁹
ДН1 (PaO ₂ 60-79 мм рт.ст., SaO ₂ 90-94 %)	32 (71,1%)	31 (70,5%)	32 (74,4%)	32 (72,7%)	32 (76,1%)	31 (72,1%)
ДН2 (PaO ₂ 40-59 мм рт.ст., SaO ₂ 75-89 %)	8 (17,8%)	8 (18,2%)	7 (16,3%)	2 (4,5%) ¹⁴⁷	1 (2,4%) ²⁵⁸	2 (4,6%) ³⁶⁹
ДН3 (PaO ₂ <40 мм рт.ст., SaO ₂ < 75%)	-	-	-	-	-	-
Средние значения модифицированной оценки одышки MMRC шкалы	2,8±0,01	2,8±0,02	2,9±0,07	2,0±0,03 ¹³⁴⁷	2,1±0,05 ²⁵⁸	2,1±0,04 ³⁶⁹

Следовательно, у больных ХОБЛ пылевой этиологии имеет место более тяжелая и более выраженная дыхательная недостаточность. Это достоверно подтверждается и оцениванием выраженности одышки по шкале MMRC.

Важным клиническим признаком гипоксемии является цианоз, который отражает ее тяжесть независимо от причины и появляется обычно при $PaO_2 < 60$ мм рт. ст. и $SaO_2 < 90$ % (при нормальном уровне гемоглобина). Характерными гемодинамическими эффектами гипоксемии являются тахикардия и умеренная артериальная гипотония. При снижении PaO_2 до 55 мм рт. ст. отмечается нарушения памяти на текущие события, а при уменьшении PaO_2 до 30 мм рт. ст. происходит потеря сознания. Признаками хронической гипоксемии являются вторичная полицитемия и лёгочная артериальная гипертензия. Клинические эффекты гиперкапнии могут быть результатом как повышения активности симпатической нервной системы, так и прямого действия избытка CO_2 на ткани. Основные проявления гиперкапнии: гемодинамические эффекты: (тахикардия; повышение сердечного выброса, системная вазодилатация); эффекты со стороны центральной нервной системы: (хлопающий тремор; бессонница; частые пробуждения ночью и сонливость в дневное время; утренние головные боли; тошнота). При быстром повышении $PaCO_2$ возможно развитие гиперкапнической комы, что связано с повышением мозгового кровотока, повышением внутричерепного давления и развитием отека мозга. Одышка при ХОБЛ возникает в среднем на 10 лет позже появления кашля и ощущается вначале только при значительной и интенсивной физической нагрузке, усиливается во время респираторных инфекций [216]. По мере прогрессирования заболевания одышка может варьировать: от ощущения нехватки воздуха при стандартных физических нагрузках до тяжелой дыхательной недостаточности. Она и является тем поводом, по которому основная масса больных обращается к врачу. Для количественной оценки степени выраженности одышки используется шкала диспноэ Medical Research Council (MRC) Dyspnea Scale.

Тяжесть легочной гипертензии у больных приведена в таблице 3.7.

Таблица 3.7 – Степени тяжести легочной гипертензии, (абс., %)

Степени тяжести	Группа А			Группа Б		
	1а (n=45)	2а (n=44)	3а (n=43)	1б (n=44)	2б (n=42)	3б (n=43)
Начальная (минимальная) (25-30 мм рт.ст.)	17 (37,8%)	16 (36,4%)	16 (37,2%)	11 (25,0%) ¹⁴⁷	11 (26,2%) ²⁵⁸	11 (25,6%) ³⁶⁹
Умеренная (30-50 мм рт.ст.)	7 (15,6%)	7 (15,9%)	7 (16,3%)	2 (4,5%) ¹⁴⁷	2 (4,8%) ²⁵⁸	2 (4,7%) ³⁶⁹
Значительная (тяжелая) (50-80 мм рт.ст.)	3 (6,7%)	2 (4,5%)	2 (4,6%)	-	-	-
Систолическое давления в лёгочной артерии *	38,2± 0,10 ¹⁰	38,0± 0,09 ¹⁰	38,1± 0,13 ¹⁰	35,0± 0,04 ^{147 10}	35,2± 0,06 ^{258 10}	35,1± 0,08 ^{369 10}

Примечания: * – показатели представлены как $M \pm m$; ¹ - различия между показателями в подгруппе 1а и 1б достоверны; ² – различия между показателями в подгруппе 1а и 2б достоверны; ³ – различия между показателями в подгруппе 1а и 3б достоверны; ⁴ – различия между показателями в подгруппе 2а и 1б достоверны; ⁵ – различия между показателями в подгруппе 2а и 2б достоверны; ⁶ – различия между показателями в подгруппе 2а и 3б достоверны; ⁷ – различия между показателями в подгруппе 3а и 1б достоверны; ⁸ – различия между показателями в подгруппе 3а и 2б достоверны; ⁹ – различия между показателями в подгруппе 3а и 3б достоверны; ¹⁰ – различия с аналогичными значениями у здоровых достоверны. Для всех пар сравниваемых признаков $p < 0,05$.

Как следует из таблицы, у больных группы А статистически достоверно чаще имела место умеренная (среднее систолическое давление в лёгочной артерии 30-50 мм рт.ст.) и даже у 5 % больных тяжелая (50-80 мм рт.ст.) лёгочная гипертензия. У представителей группы Б, напротив, преобладающим вариантом была минимальная лёгочная гипертензия.

Проанализирована частота признаков поражения малого круга кровообращения (см. табл. 3.8) у больных с пылевым и непылевым вариантом ХОБЛ.

Таблица 3.8 – Частота признаков поражения малого круга кровообращения (абс., %)

Параметры	Группа А			Группа Б		
	1а (n=45)	2а (n=44)	3а (n=43)	1б (n=44)	2б (n=42)	3б (n=43)
Венозная гипертензия 1 ст.	3 (6,7%)	2 (4,5%)	3 (6,9%)	8 (18,2%) ¹⁴⁷	7 (16,7%) ²⁵⁸	8 (18,6%) ³⁶⁹
Венозная гипертензия 2 ст.	19 (42,2%)	18 (40,9%)	19 (44,1%)	14 (31,8%) ¹⁴⁷	13 (30,9%) ²⁵⁸	13 (30,2%) ³⁶⁹
Выбухание общего ствола легочной артерии	11 (24,4%)	10 (22,7%)	11 (25,6%)	8 (18,2%) ¹⁴⁷	8 (19,0%) ²⁵⁸	8 (18,6%) ³⁶⁹
Наличие свободной жидкости в синусах	2 (4,4%)	1 (2,3%)	1 (2,3%)	-	-	-
Диффузный пневмо-склероз	28 (62,2%)	28 (63,6%)	27 (62,8%)	20 (45,5%) ¹⁴⁷	19 (45,2%) ²⁵⁸	20 (46,5%) ³⁶⁹
Очаговый пневмо-склероз	6 (13,3%)	6 (13,6%)	6 (13,9%)	7 (15,9%)	6 (14,3%)	7 (16,3%)
Эмфизема легких	13 (28,9%)	12 (27,3%)	13 (30,2%)	11 (25,0%) ¹⁷	11 (26,2%) ²⁸	11 (25,6%) ³⁹
Увеличение контуров правых отделов сердца	6 (13,3%)	5 (11,4%)	6 (13,9%)	4 (9,1%) ¹⁷	3 (7,1%) ²⁵⁸	3 (6,9%) ³⁶⁹

По данным спиральной компьютерной томографии лёгких и рентгенографии лёгких высокого разрешения установлено, что у

подавляющего числа больных имела место венозная гипертензия 2 степени, однако частота данного признака в группе А была статистически достоверно чаще, чем в группе Б ($p < 0,05$).

Напротив, в группе Б достоверно чаще встречалась венозная гипертензия 1 степени. Рентгенологически в 61 % случаев в группе А выявлен диффузный пневмосклероз, в то время, как в группе Б – только у 45 % ($p < 0,05$).

Статистически достоверно чаще в группе А имело место увеличение контуров правых отделов сердца, что указывает на признаки гипертрофии / дилатации правого предсердия и желудочка как этапа формирования хронического лёгочного сердца ($p < 0,05$). Таким образом, у больных пылевой ХОБЛ установлены более серьезные изменения в малом круге кровообращения, как с точки зрения клинических проявлений, так и прогноза. Они касаются, прежде всего, венозного стаза крови в лёгких, увеличения давления крови в стволе лёгочной артерии и формирования хронического лёгочного сердца.

В таблице 3.9 представлены варианты нарушения сердечного ритма у обследованного контингента больных. Как видно, у больных группы А частота суправентрикулярных нарушений втроекратно превосходила группу сравнения ($p < 0,05$). Напротив, в группе Б достоверно выше была частота вентрикулярных нарушений и смешанных суправентрикулярно-вентрикулярных нарушений, что, по нашему мнению, обусловлено достоверно более старшей возрастной категорией больных группы Б и более высокой вероятностью у них ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, вторичных кардиопатий ($p < 0,05$).

Таблица 3.9 – Частота ЭКГ-изменений у больных ХОБЛ (абс., %)

ЭКГ-изменения	Группа А			Подгруппы группы Б		
	1а (n=45)	2а (n=44)	3а (n=43)	1б (n=44)	2б (n=42)	3б (n=43)
1	2	3	4	5	6	7
Суправентрикулярная экстрасистолическая аритмия	15 (33,3%)	15 (34,1%)	14 (32,6%)	6 (13,6%) ¹⁴⁷	5 (11,9%) ²⁵⁸	5 (11,6%) ³⁶⁹
Вентрикулярная экстрасистолическая аритмия	3 (6,7%)	3 (6,8%)	2 (4,6%)	18 (40,9%) ¹⁴⁷	17 (40,5%) ²⁵⁸	17 (39,5%) ³⁶⁹
Суправентрикулярная и вентрикулярная экстрасистолия	6 (13,3%)	6 (13,6%)	6 (13,9%)	13 (29,5%) ¹⁴⁷	12 (28,6%) ²⁵⁸	13 (39,5%) ³⁶⁹
Блокада левой ножки пучка Гиса	1 (2,2%)	1 (2,3%)	1 (2,3%)	7 (15,9%) ¹⁴⁷	6 (14,3%) ²⁵⁸	7 (16,3%) ³⁶⁹
Удлинение интервала Q-T	4 (8,8%)	5 (11,4%)	5 (11,6%)	6 (13,6%)	5 (11,9%)	6 (13,9%)
Блокада правой ножки пучка Гиса	6 (13,3%)	6 (13,6%)	5 (11,6%)	2 (4,5%) ¹⁴⁷	1 (2,4%) ²⁵⁸	1 (2,3%) ³⁶⁹
ГЛЖ	19 (42,2%)	18 (40,9%)	19 (44,2%)	25 (56,8%) ¹⁴⁷	24 (57,1%) ²⁵⁸	24 (55,8%) ³⁶⁹
Синусовая тахикардия	33 (73,3%)	33 (75,0%)	33 (76,7%)	35 (79,5%)	34 (80,9%) ²	34 (79,1%)
Гипертрофия/дилатация/перегрузка правого предсердия	15 (33,3%)	15 (34,1%)	14 (32,6%)	10 (22,7%) ¹⁴⁷	9 (21,4%) ²⁵⁸	9 (20,9%) ³⁶⁹
Гипертрофия/дилатация/перегрузка левого предсердия	7 (15,6%)	7 (15,9%)	7 (16,3%)	18 (40,9%) ¹⁴⁷	17 (40,5%) ²⁵⁸	17 (39,5%) ³⁶⁹

Продолжение таблицы 3.9

1	2	3	4	5	6	7
Гипертрофия /дилатация /перегрузка правого желудочка	6 (13,3%)	6 (13,6%)	5 (11,6%)	2 (4,5%) ¹⁴⁷	1 (2,4%) ²⁵⁸	2 (4,6%) ³⁶⁹
Патологические зубцы Q	-	-	-	2 (4,5%)	3 (7,1%)	2 (4,6%)
Фибрилляция предсердий	1 (2,2%)	1 (2,3%)	1 (2,3%)	13 (29,5%) ¹⁴⁷	12 (28,6%) ²⁵⁸	13 (39,5%) ³⁶⁹
Негативные зубцы T	2 (4,4%)	2 (4,5%)	1 (2,3%)	7 (15,9%) ¹⁴⁷	8 (19,0%) ²⁵⁸	7 (16,3%) ³⁶⁹

Отсутствует однозначная трактовка патогенеза артериальной гипертензии (АГ) при ХОБЛ [35; 40; 353]. Существуют две точки зрения по данному вопросу. Первая заключается в том, что оба заболевания развиваются независимо друг от друга и патогенетически не связаны, сторонники второй теории рассматривают ХОБЛ в качестве инициирующего фактора развития АГ у коморбидного пациента (так называемая пульмоногенная АГ).

Центральным пусковым механизмом развития АГ у пациентов с ХОБЛ служит гипоксия, вызывающая активацию симпатoadреналовой нервной системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, как следствие, происходят вазоконстрикция и выброс альдостерона [308]. Кроме того, играет роль угнетение эндотелий-зависимой вазодилатации (повышенная выработка эндотелина, тромбоксана, снижение секреции оксида азота) и резкие колебания внутригрудного давления, возникающие во время эпизодов удушья. Последние приводят к значительной активации симпатической нервной системы и развитию вазоконстрикции, а также влияют на синтез гормонов, ответственных за регуляцию объёма циркулирующей крови (простагландины, предсердный натрийуретический пептид).

Блокада левой ножки пучка Гиса, которая встречалась в 15 % случаев именно в этой группе, в подавляющем большинстве случаев, была связана именно с нарушениями проводимости на фоне острой ишемии или инфаркта миокарда. Достоверным подтверждением сказанного явились патологические зубцы Q и негативные зубцы T на ЭКГ. По этим же причинам, частота гипертрофии ЛЖ, а также дилатации левого предсердия в группе Б была достоверно чаще, чем в группе сравнения.

Напротив, признаки гипертрофии/дилатации правого предсердия и желудочка достоверно чаще встречались у представителей группы А, поскольку течение респираторного синдрома у них было более тяжелым с более частым формированием пневмосклероза и развитием хронического лёгочного сердца и лёгочной гипертензии. Во множестве клинических исследований продемонстрирована достоверно большая распространенность ишемической

болезни сердца (ИБС) среди пациентов с ХОБЛ по сравнению с общей популяцией, составляющая, по различным сведениям, от 16 до 53% [51; 114; 361]. Распространенность сопутствующей ИБС при ХОБЛ у лиц старше 50 лет выше в 2 раза по сравнению с пациентами без ХОБЛ. Риск развития ишемии миокарда возрастает как при стабильном течении ХОБЛ, так и во время обострения, и в ближайшем периоде после них. Выявлен достоверно больший относительный риск возникновения стенокардии и инфаркта миокарда у больных ХОБЛ, в том числе после поправки на другие сердечно-сосудистые факторы, наличие патологии сердца и сосудов в анамнезе, пол и длительность периода наблюдения. Достоверно чаще была установлена и частота как болевой, так и безболевой ишемии миокарда у представителей группы Б. Это касается как среднего количества эпизодов депрессии сегмента ST по результатам суточного мониторинга, так и суммарной продолжительности депрессии и глубины депрессии зубца T (табл. 3.10).

Показана связь между снижением $ОФВ_1$ и повышенным риском развития ИБС. Установлено, что нарушения ритма сердца встречаются у 84 % наблюдавшихся больных ХОБЛ, среди которых преобладали желудочковые формы нарушения ритма (74 %), суправентрикулярная тахикардия встретилась в 52 %. Снижение $ОФВ_1$ является фактором, влияющим на частоту регистрируемых аритмических эпизодов. Распространенность фибрилляции предсердий среди пациентов с ХОБЛ составляет в среднем 10 %, синусовой тахикардии – 35,4 %, суправентрикулярной экстрасистолии – 17,1 %, желудочковых нарушений ритма – 37,5 %.

По данным литературы госпитальная смертность коморбидных пациентов с тяжелой ХОБЛ и нарушениями ритма сердца достигает 31 %, тогда как среди больных, имеющих аритмии без ХОБЛ, находится в пределах 8 % [107; 305].

Таблица 3.10 – Частота, суммарная продолжительность эпизодов депрессии сегмента ST и глубина депрессии зубца Т по результатам суточного мониторинга у больных ХОБЛ ($M \pm m$)

Изменения сегмента ST	Подгруппы группы А			Подгруппы группы Б		
	1а (n=45)	2а (n=44)	3а (n=43)	1б (n=44)	2б (n=42)	3б (n=43)
Суточное количество эпизодов депрессии сегмента ST	2,3±0,04	2,4±0,02	2,3±0,01	14,8±0,05 ¹⁴⁷	15,0±0,03 ²⁵⁸	14,7±0,01 ³⁶⁹
Суммарная продолжительность эпизодов депрессии сегмента ST, минуты	2,41±0,02	2,40±0,05	2,42±0,08	16,5±0,04 ¹⁴⁷	16,0±0,03 ²⁵⁸	16,2±0,03 ³⁶⁹
Глубина депрессии сегмента ST, мм	1,0±0,01	1,2±0,04	1,1±0,06	2,9±0,09 ¹⁴⁷	3,0±0,05 ²⁵⁸	2,8±0,02 ³⁶⁹

Различная степень дисфункции миокарда является ведущей причиной в возможном механизме развития внезапной смерти у больных ХОБЛ в период обострения.

Подтверждением того, что в группе Б достоверно чаще встречались случаи АГ приведены в таблице 3.11.

Таблица 3.11 – Частота суточных биоритмов артериального давления у больных ХОБЛ (абс., %)

Типы суточной вариабельности АД	Подгруппы группы А			Подгруппы группы Б		
	1а (n=45)	2а (n=44)	3а (n=43)	1б (n=44)	2б (n=42)	3б (n=43)
Dipper	26 (57,8%)	25 (56,8%)	24 (55,8%)	7 (15,9%) ¹⁴⁷	6 (14,3%) ²⁵⁸	7 (16,3%) ³⁶⁹
Non-dipper	18 (40,0%)	18 (40,9%)	18 (41,9%)	25 (56,8%) ¹⁴⁷	25 (59,5%) ²⁵⁸	25 (58,1%) ³⁶⁹
Over (hyper)- dipper	1 (2,2%)	1 (2,3%)	1 (2,3%)	-	-	-
Night-peaker	-	-	-	12 (27,3%) ¹	12 (28,6%)	11 (25,6%)

Как оказалось, в группе А достоверно чаще имел место Dipper-тип суточной вариабельности АД в то время, как в группе Б, напротив, Non-dipper, наличие которого указывает на недостаточное, неоптимальное снижение ночного давления. В группе Б у 26% больных (у каждого 4-го) не только имела место артериальная гипертензия, а ее ночной тип (night-peaker), наиболее неблагоприятный с точки зрения прогноза и частоты ночных эпизодов нарушения сердечного ритма и мозговых событий. Таким образом, варианты течения АГ у представителей группы Б более тяжелые как с позиции более высоких цифр и не физиологических ритмов, так и высокой вероятности ночных эпизодов нарушений сердечного ритма и мозговых катастроф. При этом, у представителей группы А одним из главенствующих механизмов развития гипертензивного синдрома явился периферический сосудистый

спазм, обуславливающий столь высокие цифры общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС), что представлено в таблице 3.12.

Таблица 3.12 – Величина ОПСС у больных ХОБЛ ($M \pm m$)

Пара-метр	Подгруппы группы А				Подгруппы группы Б			
	1а (n=45)	2а (n=44)	3а (n=43)	4а (n=40)	1б (n=44)	2б (n=42)	3б (n=43)	4б (n=40)
ОПСС	1228,1± 3,96**	1226,0± 3,33**	1237,6± 3,18**	929,4± 3,85	1018,9± 3,78 ^{147**}	1020,2± 3,40 ^{258**}	1022,0± 3,90 ^{36**}	880,3± 3,77*

Примечания:

¹ – различия между показателями в подгруппе 1а и 1б достоверны;

² – различия между показателями в подгруппе 1а и 2б достоверны;

³ – различия между показателями в подгруппе 1а и 3б достоверны;

⁴ – различия между показателями в подгруппе 2а и 1б достоверны;

⁵ – различия между показателями в подгруппе 2а и 2б достоверны;

⁶ – различия между показателями в подгруппе 2а и 3б достоверны;

⁷ – различия между показателями в подгруппе 3а и 1б достоверны;

⁸ – различия между показателями в подгруппе 3а и 2б достоверны;

* – различия между показателями в подгруппах здоровых (4а и 4б)

достоверны;

** – различия между показателями у больных и здоровых в каждой из групп (А и Б) достоверны.

Для всех пар сравниваемых признаков $p < 0,05$.

Изучение структурно-функциональных нарушений сердца продемонстрировало статистически более высокую частоты структурных изменений сердца, таких, как: уплотнения/фиброза митрального и аортального клапанов, уплотнения дуги аорты, наличие зон гипо- и акинеза, снижение систолической функции левого желудочка у больных группы Б (см. табл. 3.13), что обусловлено, по нашему мнению, больше фиброзными, атеросклеротическими и постинфарктными процессами (см. табл. 3.14). Гипертрофические / нагрузочные процессы (задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки), опять-таки, более частые в этой же группе, обусловлены преимущественно следствием наличия и прогрессирования гипертензивного синдрома.

Таблица 3.13 – Частота структурно-функциональных изменений сердца у больных ХОБЛ (абс., %)

Структурно-функциональные изменения сердца	Подгруппы группы А			Подгруппы группы Б		
	1а (n=45)	2а (n=44)	3а (n=43)	1б (n=44)	2б (n=42)	3б (n=43)
1	2	3	4	5	6	7
Уплотнение / фиброз митрального клапана	13 (28,9%)	13 (29,5%)	12 (27,9%)	25 (56,8%) ¹⁴⁷	24 (57,1%) ²⁵⁸	24 (55,8%) ³⁶⁹
Уплотнение / фиброз аортального клапана	7 (15,6%)	7 (15,9%)	7 (16,3%)	12 (27,3%) ¹⁴⁷	13 (30,9%) ²⁵⁸	12 (27,9%) ³⁶⁹
Уплотнение дуги аорты	2 (4,4%)	2 (4,5%)	1 (2,3%)	8 (18,2%) ¹⁴⁷	8 (19,0%) ²⁵⁸	8 (18,6%) ³⁶⁹
Митральная регургитация:						
-1 степени	12(26,7%)	12(27,3%)	11(25,6%)	2(4,5%) ¹⁴⁷	1(2,4%) ²⁵⁸	2(4,3%) ³⁶⁹
-2 степени	2(4,4%)	2(4,5%)	2(4,6%)	7(15,9%) ¹⁴⁷	8(19,0%) ²⁵⁸	7(16,3%) ³⁶⁹
-3степени	-	-	-	4(9,1%)	3(7,1%)	3(6,9%)
Трикуспидальная регургитация	10 (22,2%)	10 (22,7%)	9 (20,9%)	3 (6,8%) ¹⁴⁷	2 (4,8%) ²⁵⁸	3 (6,9%) ³⁶⁹
Дилатация левого предсердия	5 (11,1%)	5 (11,4%)	4 (9,3%)	16 (36,4%) ⁴¹⁷	15 (35,7%) ²⁵⁸	15 (34,9%) ³⁶⁹
Дилатация левого желудочка	-	-	-	3 (6,8%)	4 (9,5%)	3 (6,9%)
Дилатация правого предсердия	11 (24,4%)	11 (25,0%)	10 (23,3%)	3 (6,8%) ¹⁴⁷	2 (4,8%) ²⁵⁸	3 (6,9%) ³⁶⁹
Дилатация правого желудочка	2 (4,4%)	2 (4,5%)	2 (4,3%)	-	-	-

Продолжение таблицы 3.13

1	2	3	4	5	6	7
Гипертрофия межжелудочковой перегородки	7 (15,6%)	7 (15,9%)	7 (16,3%)	18 (40,9%) ¹⁴⁷	17 (40,5%) ²⁵⁸	17 (39,5%) ³⁶⁹
Гипертрофия задней стенки левого желудочка	2 (4,4%)	2 (4,5%)	2 (4,3%)	6 (13,6%) ¹⁴⁷	5 (11,9%) ²⁵⁸	5 (11,6%) ⁶⁹
Пульмональная регургитация	6 (13,3%)	6 (13,6%)	5 (11,6%)	2 (4,5%) ¹⁴⁷	1 (2,4%) ²⁵⁸	2 (4,3%) ⁶⁹
Постинфарктные зоны акинеза	-	-	-	5 (11,4%)	4 (9,5%)	5 (11,6%)
Снижение сократительной способности левого желудочка	-	-	-	3 (6,8%)	2 (4,8%)	3 (6,9%)

Примечания: Для всех пар сравниваемых признаков $p < 0,05$;

- ¹ – различия между показателями в подгруппе 1а и 1б достоверны;
- ² – различия между показателями в подгруппе 1а и 2б достоверны;
- ³ – различия между показателями в подгруппе 1а и 3б достоверны;
- ⁴ – различия между показателями в подгруппе 2а и 1б достоверны;
- ⁵ – различия между показателями в подгруппе 2а и 2б достоверны;
- ⁶ – различия между показателями в подгруппе 2а и 3б достоверны;
- ⁷ – различия между показателями в подгруппе 3а и 1б достоверны;
- ⁸ – различия между показателями в подгруппе 3а и 2б достоверны;
- ⁹ – различия между показателями в подгруппе 3а и 3б достоверны;
- ¹⁰ – различия с значениями у здоровых достоверны.

Таблица 3.14 – Изменения кровотока по общей и внутренней сонной артериям у больных ХОБЛ (M±m)

Показатели	Подгруппы группы А				Подгруппы группы Б			
	1а (n=45)	2а (n=44)	3а (n=43)	4а (n=40)	1б (n=44)	2б (n=42)	3б (n=43)	4б (n=40)
Степень стеноза общей сонной артерии, %	5,6±0,01	5,4±0,02	5,5±0,08	-	22,5±0,03 ¹⁴⁷	21,9±0,04 ²⁵⁸	22,0±0,05 ³⁶⁹	-
Толщина интима-медиа общей сонной артерии, мм	0,41±0,02 ^{**}	0,40±0,04 ^{**}	0,41±0,01 ^{**}	0,10±0,02	0,97±0,02 ^{147**}	0,97±0,04 ^{258**}	0,96±0,01 ^{369**}	0,14±0,01 [*]
Степень стеноза внутренней сонной артерии, %	6,5±0,03	6,6±0,01	6,4±0,05	-	25,0±0,02 ¹⁴⁷	25,2±0,04 ²⁵⁸	25,7±0,06 ³⁶⁹	-
Толщина интима-медиа внутренней сонной артерии, мм	0,43±0,05 ^{**}	0,43±0,03 ^{**}	0,44±0,06 ^{**}	0,10±0,03	0,82±0,01 ^{147**}	0,83±0,03 ^{258**}	0,84±0,05 ^{369**}	0,16±0,02 [*]

Примечание (здесь и в таблице 3.15) Для всех пар сравниваемых признаков $p < 0,05$

¹ - различия между показателями в подгруппе 1а и 1б достоверны; ² – различия между показателями в подгруппе 1а и 2б достоверны; ³ – различия между показателями в подгруппе 1а и 3б достоверны; ⁴ – различия между показателями в подгруппе 2а и 1б достоверны; ⁵ – различия между показателями в подгруппе 2а и 2б достоверны; ⁶ – различия между показателями в подгруппе 2а и 3б достоверны; ⁷ – различия между показателями в подгруппе 3а и 1б достоверны; ⁸ – различия между показателями в подгруппе 3а и 2б достоверны; ⁹ – различия между показателями в подгруппе 3а и 3б достоверны; ^{*} – различия между показателями в подгруппах здоровых (4а и 4б) достоверны; ^{**} – различия между показателями у больных и здоровых в каждой из групп (А и Б) достоверны.

Напротив, в группе А преобладали признаки дилатации правых отделов сердца и пульмональной регургитации обусловленные, преимущественно, респираторными процессами.

Изучение некоторых показателей, отражающих активность механизмов прогрессирования гипертензивного синдрома при ХОБЛ продемонстрировало довольно выраженные различия двух вариантов ХОБЛ. Так, если для пылевого варианта характерным был вторичный гиперальдостеронизм и гипераденалурия, проявлениями которых являлись отечный синдром, увеличение размеров печени, гиперсекреция бронхиальной слизи, тахикардальный синдром, преимущественно суправентрикулярные нарушения ритма сердца, периферический сосудистый спазм, то для больных с не пылевым вариантом заболевания преобладающими явилась активация ренин-ангиотензиновой системы (табл. 3.15).

По результатам исследования параметров липидограммы (табл. 3.16), следует отметить, что у больных пылевой ХОБЛ установлена умеренная гиперхолестеринемия и дислипидемия с нарушением соотношения альфа-холестерина и липопротеинов низкой и очень низкой плотности. При этом, у пациентов группы Б отмечена статистически более высокая гиперхолестеринемия, чем у относительно здоровых этой же группы, а также представителей группы А. Также, наблюдается более выраженная, чем в подгруппах группы А гипертриглицеридемия и более тяжелые нарушения соотношения липопротеинов высокой и низкой плотности, что по нашему мнению обусловлено как более старшим возрастом представителей группы Б, так и большей вероятностью у них ИБС

Таблица 3.15 – Изменение уровней ренина, ангиотензина и альдостерона крови, а также адреналина мочи у больных ХОБЛ и у здоровых (M±m)

Уровни	Подгруппы группы А				Подгруппы группы Б			
	1а (n=45)	2а (n=44)	3а (n=43)	4а (n=40)	1б (n=44)	2б (n=42)	3б (n=43)	4б (n=40)
Ренин плазмы, МЕ/мл	5,3±0,02	5,3±0,03	5,5±0,04	4,5±0,01	9,6±0,3 ^{147**}	9,6±0,3 ^{258**}	9,5±0,3 ^{369**}	5,3±0,02
Ангиотензин -2 плазмы, пмоль/л	63,6±0,07 ^{**}	63,5±0,06 ^{**}	63,1±0,10 ^{**}	60,2±0,12	83,4±0,09 ^{147**}	83,0±0,07 ^{258**}	83,7±0,02 ^{639**}	71,0±0,04 [*]
Альдостерон плазмы, пмоль/л	156,3±1,4	157,5±2,0	156,4±1,8 ^{**}	145,2±1,1	140,9±0,9 ¹⁴⁷	141,4±1,3 ²⁵⁸	141,3±1,7 ³⁶⁹	140,1±0,8
Адреналин мочи, мкг/сутки	18,9±0,03 ^{**}	19,0±0,04 ^{**}	18,8±0,06 ^{**}	15,8±0,07	11,7±0,04 ¹⁴⁷	11,8±0,02 ²⁵⁸	12,0±0,05 ³⁶⁹	11,7±0,08 [*]

Таблица 3.16 – Показатели липидограммы крови у больных ХОБЛ и у здоровых (M±m, ммоль/л)

Показатели липидограммы	Подгруппы группы А				Подгруппы группы Б			
	1а (n=45)	2а (n=44)	3а (n=43)	4а (n=40)	1б (n=44)	2б (n=42)	3б (n=43)	4б (n=40)
ОХ	6,6±0,04**	6,6±0,03**	6,7±0,03**	4,5±0,04	7,5±0,03 ^{147**}	7,4±0,04 ^{258**}	7,4±0,04 ^{369**}	6,0±0,02*
ТГ	1,2±0,01**	1,2±0,02**	1,2±0,02**	0,9±0,01	1,4±0,01**	1,5±0,02 ^{258**}	1,5±0,02 ^{369**}	1,0±0,01
ХС ЛПВП	0,59±0,02**	0,58±0,01**	0,59±0,01**	1,8±0,02	0,44±0,04 ^{147**}	0,45±0,04 ^{258**}	0,45±0,04 ^{369**}	1,3±0,02*
ХС ЛПНП	4,02±0,06**	4,10±0,07**	4,08±0,05**	1,5±0,01	5,80±0,04 ^{147**}	5,81±0,08 ^{258**}	5,81±0,09 ^{369**}	1,9±0,01*
ХС ЛПОНП	0,6±0,01**	0,6±0,02**	0,6±0,02**	0,2±0,01	0,9±0,02 ^{147**}	0,9±0,02 ^{258**}	0,9±0,02 ^{369**}	0,4±0,01*

Примечание

¹ - различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 1б статистически достоверны; ² – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 2б статистически достоверны; ³ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 3б статистически достоверны; ⁴ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 1б статистически достоверны; ⁵ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 2б статистически достоверны; ⁶ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 3б статистически достоверны; ⁷ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 1б статистически достоверны; ⁸ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 2б статистически достоверны; ⁹ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 3б статистически достоверны; * - различия между аналогичными показателями в подгруппах здоровых (4а и 4б) статистически достоверны; ** – различия между аналогичными показателями у больных и здоровых в каждой из групп (А и Б) статистически достоверны.

ГЛАВА 4

**ВОСПАЛЕНИЕ КАК БАЗОВЫЙ МЕХАНИЗМ
САМОПОДДЕРЖАНИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ПЫЛЕВОЙ
ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ,
АССОЦИИРОВАННОЙ С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ**

К внелегочным проявлениям ХОБЛ, обусловленным системным эффектом хронического воспаления, относятся потеря мышечной массы и дисфункция периферических скелетных мышц, поражение эндотелия сосудов и ускорение развития атеросклероза, остеопороз, анемия, депрессия и др. [1; 351]. 50-70% пыли поступают через дыхательные пути в легкие и оседают там [201]. Наибольшую опасность для человека представляет пыль диаметром 0,5-2 мкм [131]. Пылинки этих размеров не задерживаются в носоглотке, напрямую попадая в бронхи и легкие и растворяясь в биологических средах организма, образуют ядовитые соединения, нарушая жизненно важные функции его отдельных органов, способствуют развитию профессиональных заболеваний [120; 123; 132; 133].

Пусковым механизмом возникновения ХОБЛ является развитие выраженного аномального воспалительного процесса в мелких бронхах под воздействием пыли и/или сигаретного дыма или других раздражителей [66; 260]. Наблюдается инфильтрация стенок бронхиол альвеолярными макрофагами, Т-лимфоцитами, нейтрофилами, развивается фиброз стенок, включая нарушение мукоцилиарного клиренса, ремоделирование дыхательных путей и формирование необратимой бронхиальной обструкции, нарушение легочной вентиляции и газообмена, развитие легочной гипертензии и легочного сердца, а также системные проявления.

К настоящему времени четко определены факторы риска возникновения ХОБЛ, главными из которых является хроническая контоминация пыли и курение [347]. В 10% случаев болезнь связана с загрязнением атмосферного

воздуха, профессиональными вредностями и генетическим дефектом в виде дефицита α_1 -антитрипсина, который является основным ингибитором эластазы нейтрофилов [134; 135; 180; 181]. Приблизительно у 75% больных пылевой ХОБЛ имеет место и длительная работа в условиях запыления и курение как одного из инициирующих факторов [280]. Бактериальная и вирусная инфекции лишь усиливают воспалительные реакции, обуславливая прогрессирование заболевания, но не вызывая его возникновения [308]. Кроме того, окончательно не выяснено происхождение иммунодефицита у такой категории больных. Не ясно, является ли он первичным или, формируется вторично на фоне контаминации вирусно-бактериальной флоры.

Хроническое воздействие производственной пыли и оксидантов табачного дыма с последующей активацией макрофагов, нейтрофилов, эозинофилов и эпителиальных клеток приводит к оксидативному стрессу, усиливающему повреждение эпителиальных клеток и способствующему прогрессированию воспаления [158].

Свободные радикалы кислорода оказывают как прямое повреждающее воздействие на клетки-мишени, так и опосредованное, путём активации факторов транскрипции: NF- κ B, AP-1, MAP-киназы, которые индуцируют синтез провоспалительных цитокинов, экспрессию интерлейкина 8, СХС-хемокинов, усиливая приток макрофагов и нейтрофилов в очаг воспаления [335]. Также свободные радикалы способствуют активации апоптоза пневмоцитов при ХОБЛ, что в последствии оказывает влияние на процессы ремоделирования (перестройки) легочной ткани [307; 344].

При определенном уровне экспозиции и концентрации табака и/или воздействии производственной пыли деструктивный процесс начинает преобладать над локальными защитными механизмами, что ведет к повреждению легочной ткани. При ХОБЛ воспалительное повреждение тканей [209; 358; 360], индуцированное как угольной пылью, так и курением, продолжается даже после прекращения их воздействия на респираторный аппарат [210]. Механизмы этого пока неизвестны, но рассматривается роль

аутоиммунитета [264] и персистирующей инфекции [6]. Ассоциированные с воспалением факторы, способствующие повреждению легочной ткани, включают клетки и медиаторы воспаления, свободные радикалы, дисбаланс протеаз.

При разрушении нейтрофилов выделяется большое количество протеаз. Очевидно, что антипротеолитическая система (α_1 -антитрипсин, тканевые ингибиторы протеаз – TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3) не может противостоять увеличивающейся концентрации и активности протеолитических ферментов: наблюдается аутолиз межальвеолярных перегородок и разрушение эластического каркаса легких [66]. С ранних стадий ХОБЛ развивается не только местное (бронхолегочное), но и системное воспаление, так как цитокины и свободные радикалы начинают вырабатываться не только в бронхолегочной, но и в сердечно-сосудистой системе. Это подтверждает повышенный уровень маркеров воспаления в периферической крови, а именно: С-реактивного белка, фибриногена, лейкоцитов, провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 1 β , 6, 8, фактора некроза опухоли α) [294; 327]. Усиленная продукция цитокинов и С-реактивного белка активизирует систему комплемента, стимулирует захват липопротеинов низкой плотности макрофагами, а также усиливает адгезию лейкоцитов сосудистым эндотелием [93; 108; 141]. С-реактивный белок может ускорять воспалительный каскад, активируя систему комплемента, тем самым стимулируя захват липопротеинов низкой плотности макрофагами, а также усиливая адгезию лейкоцитов сосудистым эндотелием [54]. Взаимодействуя с другими провоспалительными медиаторами, С-реактивный белок участвует в привлечении моноцитов в зону атеросклеротической бляшки и образовании «пенистых» клеток. Вместе эти изменения ведут к развитию острого воспаления, протекающего в зоне атеромы, ее дестабилизации, вазоконстрикции, тромбообразованию и окклюзии ветвей венечных артерий [127].

Интересно, что уровень маркеров воспаления повышен как при стабильном течении ХОБЛ, что подтверждено обнаружением прямой корреляционной связи между ее тяжестью и концентрациями провоспалительных цитокинов, так и при обострении заболевания, когда уровни маркеров воспаления увеличиваются в несколько раз [1].

Исследования последних лет также обнаруживают в мокроте пациентов ХОБЛ повышение числа нейтрофилов наряду с увеличением растворимых рецепторов провоспалительного цитокина интерлейкина 6 [11]. Аналогичные воспалительные сдвиги были обнаружены ранее и в бронхоальвеолярной жидкости [19; 28; 64]. Нейтрофилам принадлежит ключевая роль в деструкции эластического матрикса альвеол; они действуют через протеазы и катионные пептиды (дефензины), атакуя бактерии, вирусы, поллютанты, а при определенных условиях, и собственные ткани, что ведет к аутоиммунному воспалению. Под влиянием экзогенных стимулов (угольная пыль, сигаретный дым и т.д.) лизосомальные ферменты и пептиды, высвобождающиеся из нейтрофилов, расщепляют коллаген на фрагменты, которые могут активировать клетки воспаления и приводить в дальнейшем к развитию хронического воспалительного процесса [6]. Кроме того, было показано, что нейтрофилы пациентов ХОБЛ независимо от ее этиологии содержат в 25 раз больше внутриклеточных протеолитических ферментов, чем клетки здоровых доноров [312]. Иммуногистохимические исследования установили, что протеолитические ферменты содержатся в нейтрофилах, макрофагах и эпителиальных клетках. При подсчете воспалительных клеток, инфильтрирующих легочную паренхиму у больных пневмокониозами (Т- и В-лимфоцитов, макрофагов и нейтрофилов), *in situ* (на кубический миллиметр ткани легкого) было установлено, что число нейтрофилов обратно пропорционально степени эмфиземы, а количество Т-лимфоцитов и макрофагов тесно связано со степенью деструкции легких, причём содержание Т-клеток и макрофагов коррелирует между собой, свидетельствуя о совместном воздействии этих клеток. Макрофаги играют важную роль при

пылевой ХОБЛ, поскольку считаются основными производителями матричных металлопротеаз [155; 156; 170]. Они также участвуют в распространении воспаления, высвобождая молекулы хемоаттрактантов [224].

Провоспалительные свойства циркулирующих моноцитов могут объяснить системность поражения, характерную для ХОБЛ. Альвеолярные макрофаги локализуются в эмфизематозных участках легких; повышенное содержание их было обнаружено в дыхательных путях пациентов и легочной паренхиме, в мокроте и бронхоальвеолярной жидкости; причем количество макрофагов в дыхательных путях коррелирует с тяжестью ХОБЛ [232].

Значения С-реактивного белка представлены в таблице 4.1. Как следует из представленных данных, концентрация в крови С-реактивного белка у больных многократно превосходила аналогичный показатель у здоровых. При этом его уровень в группе больных с пылевой ХОБЛ был статистически достоверно выше, чем при ее непылевом варианте. Следует отметить, что содержание С-реактивного белка в контрольных группах также было достоверно разным. При этом концентрация С-реактивного белка была выше в группе Б, что, по нашему мнению, обусловлено тем, что в эту группу были включены пациенты с ХОБЛ, возраст которых был статистически достоверно больше, чем в группе с пылевой ХОБЛ и при этом все участники были мужчинами. Следовательно, достоверно более высокий уровень данного вещества в крови в подгруппе 4б может быть обусловлен более активным атероматозным процессом, чем в категории здоровых подгруппы 4а. Считается, что одним из важных факторов прогрессирования и дестабилизации атеросклеротической бляшки является именно воспаление, причем при атеросклерозе и ИБС рассматривается два его варианта [70]. Это системное воспаление как реакция на атеросклеротический процесс и локальное (бляшечное) воспаление, следствием которого нередко является дестабилизация атеромы и ее последующий разрыв.

Таблица 4.1 - Содержание С-реактивного белка у больных ХОБЛ на этапах наблюдения и у здоровых, (М±m, мг/л)

Этапы наблюдения	Группа А				Группа Б			
	Подгруппы				Подгруппы			
	1а (n=45)	2а (n=44)	3а (n=43)	4а (n=40)	1б (n=44)	2б (n=42)	3б (n=43)	4б (n=40)
I	56,6±1,19**	56,8±1,33**	56,9±1,10**	1,5±	50,7±1,38 ¹⁴⁷ **	50,9±1,08 ²⁵⁸ **	50,0±1,21 ³⁶⁹ **	3,3±
II	60,9±0,17**△	47,8±0,16 ^{10**} △	42,3±0,34 ^{11 12**} △	0,01	44,0±0,30 ^{14**} △	41,3±0,14 ^{25**} △	35,2±0,25 ^{369**} △	0,02*
III	62,0±0,20**●	46,6±0,15 ^{10**} ●	34,1±0,18 ^{11 12**} ●▲		43,7±0,92 ^{147**} ●	39,1±1,22 ^{258**} ●▲	28,8±1,31 ^{369**} ●▲	

Примечания: 1) Этапы наблюдения: I – исходно, II – через 6 месяцев, III- через 3 года; 2) ¹ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 1б статистически достоверны; ² – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 2б статистически достоверны; ³ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 3б статистически достоверны; ⁴ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 1б статистически достоверны; ⁵ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 2б статистически достоверны; ⁶ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 3б статистически достоверны; ⁷ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 1б статистически достоверны; ⁸ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 2б статистически достоверны; ⁹ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 3б статистически достоверны; ¹⁰ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 2а статистически достоверны; ¹¹ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 3а статистически достоверны; ¹² – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 3а статистически достоверны; * – различия между аналогичными показателями в подгруппах здоровых (4а и 4б) статистически достоверны; ** – различия между аналогичными показателями у больных и здоровых в каждой из групп (А и Б) статистически достоверны; △ – различия между аналогичными показателями на I и II этапах исследования статистически достоверны; ● – различия между аналогичными показателями на I и III этапах исследования статистически достоверны; ▲ – различия между аналогичными показателями на II и III этапах исследования статистически достоверны.

В контексте сказанного, можно полагать, что 2-х кратное увеличение уровня С-реактивного белка у условно здоровых людей подгруппы 4б в отличие от здоровых мужчин, но значительно более молодого возраста, может быть обусловлено именно активным распространенным атеросклеротическим процессом.

При динамическом исследовании оказалось, что уровень С-реактивного белка у представителей группы Б снижался довольно активно. На финальном этапе исследования концентрация его в крови в подгруппе 3б было рекордно низким среди всех подгрупп больных. Но все же уровень С-реактивного белка и в этой группе на фоне терапии ГГТ не достиг значения, аналогичного группе контроля 4б. В группе А его реверсия проходила более медленными темпами. Это прежде всего касалось подгруппы 1а. В подгруппе 2а скорость снижения С-реактивного белка была большей, но максимальное уменьшение в этой группе получено у лиц подгруппы 3а.

В таблице 4.2 представлены результаты анализа провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови. Касаясь характеристики цитокинов, следует отметить, что уровень интерлейкина-10 в крови у здоровых лиц группы Б был достоверно выше, чем у здоровых лиц группы А. Исходная концентрация этого цитокина в крови у больных в 2-2,5 раза была ниже, чем в соответствующих подгруппах контроля (4а и 4б). Лечение в разных группах по-разному влияло на величину данного показателя. Так, у пациентов группы А уровень интерлейкина-10 был достоверно ниже, чем в сравниваемых подгруппах группы Б, что является отражением более выраженного угнетения естественной противовоспалительной реакции. В этой группе на фоне лечения отмечены разнонаправленные изменения. Так, если в подгруппе 1а уровень цитокина продолжал снижаться, что, по нашему мнению, является показателем негативного прогноза, способствующего хронизации и активации воспалительного процесса, то в подгруппе 2а имело место достоверное его увеличение, более выраженное в подгруппе 3а.

Таблица 4.2 - Содержание провоспалительных и противовоспалительных маркеров в сыворотке крови у больных ХОБЛ на этапах наблюдения и у здоровых, (M±m, мг/л)

Цитокины	Группа А				Группа Б			
	1а (n=45)	2а (n=44)	3а (n=43)	4а (n=40)	1б (n=44)	2б (n=42)	3б (n=43)	4б (n=40)
Противовоспалительные цитокины								
Интерлейкин-10, пг/мл	5,7±0,04** 4,9±0,07**△ 4,5±0,02**●	5,6±0,04** 6,0±0,06 ^{10**} △ 7,3±0,05 ^{10**} ●	5,6±0,05** 7,7±0,06 ^{1112**} △ 10,5±0,04 ^{11 12**} ●▲	14,3±0,03	6,7±0,01 ^{147**} 6,2±0,04 ^{17**} 6,0±0,06 ^{147**}	6,8±0,02 ^{258**} 7,9±0,05 ^{25**} △ 8,8±0,03 ^{258**} ●	6,4±0,07 ^{369**} 9,6±0,09 ^{369**} △ 13,2±0,04 ^{369**} ●▲	16,7±0,04*
Провоспалительные цитокины								
TNF-α, пг/мл	28,7±0,04** 29,9±0,03** 32,4±0,05**●▲	29,0±0,08** 26,3±0,11 ^{10**} △ 22,3±0,04 ^{10**} ●▲	28,8±0,05** 22,3±0,03 ^{11 12**} △ 17,5±0,08 ^{11 12**} ●▲	5,3±0,02	22,1±0,05 ^{147**} 20,2±0,06 ^{147**} △ 17,0±0,08 ^{14**} ●▲	22,0±0,10 ^{258**} 19,4±0,08 ^{258**} △ 15,8±0,05 ^{258**} ●▲	22,4±0,06 ³⁶⁹ 16,6±0,08 ^{369**} △ 12,1±0,05 ^{369**} ●▲	3,6±0,04*
Интерлейкин-6, пг/мл	9,3±0,02** 10,5±0,03**△ 12,0±0,05**●▲	9,0±0,03** 8,5±0,04 ^{10**} △ 7,4±0,06 ^{10**} ●▲	9,2±0,01** 7,1±0,03 ^{11 12**} △ 5,5±0,04 ^{11 12**} ●▲	4,2±0,04	8,0±0,03 ^{147**} 8,9±0,05 ^{147**} 9,4±0,08 ^{147**} ●▲	8,2±0,01 ^{258**} 7,1±0,05 ^{25**} △ 6,2±0,09 ^{258**} ●▲	8,1±0,04 ^{369**} 6,2±0,07 ^{369**} △ 4,8±0,02 ^{369**} ●▲	2,1±0,02*

Примечания: 1) В каждой ячейке подгрупп 1а, 2а, 3а, 1б, 2б, 3б представлены результаты исследования на 3-х этапах лечения: I – исходно, II – через 6 месяцев, III- через 3 года; 2) ¹ - различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 1б статистически достоверны; ² – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 2б статистически достоверны; ³ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 3б статистически достоверны; ⁴ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 1б статистически достоверны; ⁵ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 2б статистически достоверны; ⁶ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 3б статистически достоверны; ⁷ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 1б статистически достоверны; ⁸ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 2б статистически достоверны; ⁹ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 3б статистически достоверны; ¹⁰ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 2а статистически достоверны; ¹¹ - различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 3а статистически достоверны; ¹² - различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 3а статистически достоверны; * - различия между аналогичными показателями в подгруппах здоровых (4а и 4б) статистически достоверны; ** – различия между аналогичными показателями у больных и здоровых в каждой из групп (А и Б соответственно) статистически достоверны; △ - различия между аналогичными показателями на I и II этапах исследования статистически достоверны; ● - различия между аналогичными показателями на I и III этапах исследования статистически достоверны; ▲ - различия между аналогичными показателями на II и III этапах исследования статистически достоверны.

В группе Б в подгруппе 1б также имела место тенденция постепенного угнетения продукции интерлейкина-10, но не столь активное и не столь интенсивное, чем в подгруппе 1а. В подгруппе 2б имел место рост показателя, а подгруппе 3б он был еще более интенсивный. При этом различия между 1-м и 3-м этапами в этой подгруппе равнялись 6,8 пг/мл, т.е. имел место 2-х кратный рост величины показателя.

При анализе концентрации в крови туморнекротического фактора (TNF- α), являющегося маркером провоспалительной активности [296], оказалось, что в подгруппах здоровых его уровень также различается. При этом более высокое содержание было установлено в подгруппе 4а, а достоверно более низкое – в подгруппе 4б. Характеризуя исходные концентрации в подгруппах больных, следует отметить, что величины этого маркера были статистически достоверно более высокими в группе А по сравнению с группой Б. При этом динамика в крови выглядела следующим образом. В подгруппе 1а имела слабо выраженная тенденция его нарастания. Напротив, в подгруппе 2а такая тенденция уже трансформировалась в статистически достоверные различия между этапами наблюдения. А в подгруппе 3а различия между уровнем этого вещества на разных этапах исследования была высоко достоверной ($p < 0,01$).

Содержание в крови интерлейкина-6 в подгруппах здоровых было разным. Так, его уровень в подгруппе 4а двукратно превосходил аналогичное значение в подгруппе 4б, что, по нашему мнению, обусловлено активностью атеросклеротического процесса. Исходная концентрация интерлейкина-6 в группе А была более высокой, чем в группе Б, хотя и не достигла статистической достоверности. На фоне динамического наблюдения в подгруппе 1а между этапами 1 и 2 имела тенденция роста, которая в последующем к 3-му этапу реализовалась в статистически достоверный рост величины данного показателя, что указывает на то, что традиционное лечение не оказывает достоверного влияния на активность системного воспаления. Воспалительный процесс в данной группе становится системным (глобальным) с тенденцией к постепенному прогрессированию и хронизации. Напротив, в подгруппе 2а между 1-ым и 2-ым, а

также между 2-ым и 3-им этапами получены статистически достоверные различия показателей ($p < 0,05$), а различия на финальном этапе исследования между 1а и 2а подгруппами равнялись 10,1 пг/мл. В подгруппе 3а наблюдалась более интенсивная регрессия показателя, а различия на финальном этапе исследования между 1а и 3а и 2а и 3а подгруппами равнялись 14,9 и 4,8 пг/мл соответственно. В группе Б на 3-м этапе исследования концентрация интерлейкина-6 достигла величины, соответствующей 3-му этапу, но в подгруппе 3а. В подгруппах 2б и 3б уровень данного цитокина на этапе 3 был достоверно ниже, чем в сравниваемых подгруппах А группы.

На активность системной воспалительной реакцию больных пылевой ХОБЛ оказывают влияние такие факторы, как: возраст (это касается и не пылевой ХОБЛ), частота и тяжесть (длительность) обострений бронхообструктивного синдрома, стадия болезни, и продолжительность контакта с угольной пылью, а также наличие гипер-/дислипидемии, что демонстрирует тесную взаимосвязь воспалительных и метаболических процессов и подчеркивает их общность в процессах формирования респираторной патологии (табл. 4.3).

Предполагается, что во взаимосвязи системного и локального воспалительного процесса важное место занимают повышение концентраций циркулирующих цитокинов, активация лейкоцитов периферической крови и воспалительных медиаторов [105; 147; 304]. Основная картина у пациентов с ХОБЛ характеризуется преимущественно нейтрофильным воспалением, чаще всего преобладают нейтрофилы, макрофаги, цитотоксические CD8⁺ Т-клетки как в проксимальных, так и в дистальных дыхательных путях, легочной паренхиме и легочных сосудах [207], что демонстрирует общность сложных и многогранных патогенетических механизмов. Макрофаги играют ключевую роль в воспалительном ответе у больных ХОБЛ за счет продукции таких медиаторов, как фактор некроза опухоли альфа, интерлейкина 8 и лейкотриена В₄. Увеличение числа активированных нейтрофилов в мокроте и бронхоальвеолярном лаваже у пациентов с ХОБЛ коррелирует с тяжестью заболевания [112].

Таблица 4.3 – Влияние некоторых факторов на активность системной воспалительной реакции больных ХОБЛ на фоне лечения

Факторы	Подгруппы группы А			Подгруппы группы Б		
	1а (n=45)	2а (n=44)	3а (n=43)	1б (n=44)	2б (n=42)	3б (n=43)
Возраст	kKW=0,85 p=0,03	kKW=0,72 p=0,04	kKW=0,75 p=0,04	kKW=0,66 p=0,02	kKW=0,52 p=0,04	kKW=0,60 p=0,03
Длительность ХОБЛ	kKW=0,24 p=0,47	kKW=0,26 p=0,53	kKW=0,13 p=0,64	kKW=0,14 p=0,70	kKW=0,20 p=0,56	kKW=0,19 p=0,65
Частота и тяжесть обострений ХОБЛ	kKW=0,40 p=0,09	kKW=0,49 p=0,04	kKW=0,51 p=0,03	kKW=0,59 p=0,01	kKW=0,55 p=0,02	kKW=0,57 p=0,03
Стадия ХОБЛ	kKW=0,49 p=0,04	kKW=0,52 p=0,03	kKW=0,50 p=0,03	kKW=0,60 p=0,02	kKW=0,55 p=0,02	kKW=0,51 p=0,03
Продолжительность контоминации угольной пыли	kKW=0,69 p=0,01	kKW=0,60 p=0,03	kKW=0,62 p=0,02	-	-	-
Гипер-/дислипидемия	kKW=0,94 p=0,01	kKW=0,79 p=0,04	kKW=0,80 p=0,03	kKW=0,69 p=0,04	kKW=0,83 p=0,03	kKW=0,70 p=0,03

При этом увеличивается уровень различных нейтрофильных хемотаксических факторов, продуцируемых альвеолярными макрофагами, Т-клетками и эпителиальными клетками, под воздействием которых нейтрофилы мигрируют в дыхательные пути, усиливая воспаление. Установлено снижение количества CD4⁺ Т-клеток, функциональной активности нейтрофилов и увеличение уровня TNF α [237; 258].

Длительное воспаление может приводить к разрушению альвеол легочной ткани и формированию эмфиземы легких, а также к деформации и сужению мелких бронхов, что ведет к нарушению прохождения воздуха по ним [30]. Сужение бронхов приводит к возникновению «воздушных ловушек»: если затруднен выход воздуха во время выдоха, «избыточный» воздух растягивает легочную ткань и ещё быстрее приводит к развитию эмфиземы. Снижение вентиляции, эмфизема, нарушение легочного кровотока приводят к патологии газообмена, преимущественно к гипоксемии и гиперкапнии.

Таким образом, у больных пылевой ХОБЛ нарушен воспалительно-противовоспалительный баланс в сторону гиперактивации системной воспалительной реакции и вторичного существенного угнетения противовоспалительной. У больных ХОБЛ не пылевой этиологии аналогичный дисбаланс выражен в значительно меньшей степени. Установлена достоверная зависимость активности системной воспалительной реакции от возраста, частоты и тяжести обострений ХОБЛ и длительности контакта с угольной пылью. Традиционное лечение продленными ингаляционными β_2 -агонистами и кортикостероидами не оказывает достоверно сдерживающего противовоспалительного эффекта, что приводит к хронизации воспалительной реакции. Наиболее эффективным средством, подавляющим активный воспалительный процесс, является ГГТ как компонент комплексной терапии.

ГЛАВА 5**РОЛЬ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ В
ФОРМИРОВАНИИ ПЫЛЕВОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ
БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ**

В литературе имеется достаточно доказательств того, что свободно радикальное окисление играет важную роль в патогенезе ХОБЛ [273; 315; 345]. Свободные радикалы представляют собой молекулы перекиси водорода или фрагменты молекул (супероксидный анион и гидроксильный радикал), имеющие в одном из атомов кислорода неспаренный электрон и способные вступать во взаимодействие между собой с образованием перекиси водорода или непосредственно окислять органические молекулы [289]. Негативными эффектами свободных радикалов являются ингибирование протеаз, активация ядерного фактора, TNF- α и интерлейкина 8, которые в свою очередь активируют нейтрофилы [297]. По-видимому, в этом и заключается один из важных механизмов отрицательного воздействия избыточной радикализации на состояние иммунных реакций.

Процессы гиперлипипероксидации ведут к избыточному образованию гистамина и серотонина, которые индуцируют бронхоспазм и сгущают мокроту, что утяжеляет течение бронхообструктивного синдрома при ХОБЛ [316]. Свободно-радикальное окисление не локализовано, оно развивается лавинообразно в любых тканях и органах и контролируется физиологической антиоксидантной системой, которая состоит из двух механизмов – антирадикальной цепи глутатион-аскорбат-токоферол, ингибирующей окислительный процесс на стадии образования свободных радикалов, и группы антиоксидантных ферментов (пероксидаза, каталаза, супероксиддисмутаза (СДА)), элиминирующих образовавшиеся перекиси [320].

В норме в системе оксиданты-антиоксиданты сохраняется относительный динамический баланс. Нарушение его в пользу оксидантов приводит к инициации свободнорадикального окисления и развитию, так называемого, оксидативного стресса, который выражается в избыточной продукции свободных радикалов в условиях недостаточной антиоксидантной защиты [335].

Оксидативному стрессу у больных с ХОБЛ могут способствовать инфицирование респираторного аппарата *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*, которые всегда обнаруживаются в смывах из трахеобронхиального дерева у больных с ХОБЛ даже в периоде ремиссии [320].

Деструкция ткани лёгких обусловлена и прямой токсичностью активных форм кислорода. Оксиданты не только повреждают молекулы (протеины, липиды, нуклеиновые кислоты), но и опосредуют множество вторичных процессов, благоприятствующих развитию/прогрессированию ХОБЛ: повреждают фибробласты, снижают активность альвеолярного сурфактанта, стимулируют образование тромбксана А₂, повышают проницаемость эпителия, нарушают функцию эпителиальных ресничек, чем и способствуют загустеванию мокроты и затруднению ее отделения [273].

В воспалительном процессе при ХОБЛ участвуют практически все клеточные элементы, а наибольшее значение придается фагоцитирующим клеткам (нейтрофилы, макрофаги, эозинофилы), которые обладают мощными специализированными системами генерации активных форм кислорода. Стимулированный фагоцит продуцирует супероксиды, которые образуют перекись водорода. И супероксид, и пероксид водорода могут самостоятельно принимать участие в модификации макромолекул. Из них образуются более сильные окислители – гидроксил, гипохлорит и пероксинитрит, которые способны повреждать протеины, липиды и нуклеиновые кислоты. Модификация протеинов изменяет их антигенные свойства, а окисление липидов (в том числе и арахидоновой кислоты) приводит к появлению

хемоаттрактантов, увеличивающих миграцию фагоцитов [334]. Таким образом, активация фагоцитов самопроизвольно усиливается, и в очагах воспаления может сформироваться порочный круг – «воспаление → оксидативный стресс». Изменение антигенных свойств белков приводит к формированию реакции иммунной системы в виде синтеза антител и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), направленных на уничтожение протеинов [292]. В этом контексте, оксидативный стресс можно рассматривать с позиции универсального механизма формирования аутоиммунных реакций, направленных как против респираторных органов, так и имеющих более широкий спектр воздействия, – направленный против других висцеральных органов (щитовидной железы, поджелудочной железы, миокарда).

В мокроте и жидкости бронхоальвеолярного лаважа как у больных пылевой ХОБЛ, а также у курящих людей с ХОБЛ, как правило выявляется нейтрофилез. Аккумуляции этих клеток способствуют следующие причины. Оксиданты угольной пыли и табачного дыма вызывают полимеризацию актина нейтрофилов и снижают их деформируемость [115-116], что в свою очередь приводит к нарушению проходимости клеток через лёгочные капилляры и затрудняет их адгезию к эндотелию, что и запускает избыточное формирование активных форм кислорода, под воздействием которых нейтрофилы мигрируют через межэндотелиальные пространства [123]. Чрезмерное скопление активированных нейтрофилов в альвеолярной капиллярной сети приводит к дополнительному усилению оксидативного стресса, под воздействием которого происходит деструкция элементов альвеол и формирование эмфиземы.

Альвеолярным макрофагам отводится центральная роль в развитии ХОБЛ. У лиц, регулярно контактирующих с угольной пылью, а также у курящих людей они спонтанно секретируют избыточное количество перекиси водорода, что связывают с их активацией и усилением оксидативного стресса

[144]. При ХОБЛ, не зависимо от ее этиологии, генерация радикалов альвеолярными макрофагами увеличивается в несколько раз.

При пылевой ХОБЛ обнаруживается увеличение числа эозинофилов в биоптатах бронхов [148]. С одной стороны, это связывают с аллергической реакцией иммунной системы на присутствие в организме угольной пыли. С другой стороны, обратимость обструкции у больных с тяжелой дыхательной недостаточностью и эмфиземой коррелирует с эозинофилией бронхов. Это позволило предположить, что эозинофилы могут вносить существенный вклад в развитие лёгочного оксидативного стресса. Активные формы кислорода в эозинофилах образуются посредством эозинофильной пероксидазы, высвобождаемой из гранул при воздействии оксидантов.

Способность организма сопротивляться радикальному стрессу и окислительному повреждению определяется балансом свободных радикалов и защитной антиокислительной системы [81]. В связи с этим, в целях коррекции свободно-радикального процесса у больных ХОБЛ нашли широкое применение препараты антиоксидантного воздействия [203]. Однако механизм их действия до настоящего времени остается недостаточно изученным, не выработаны показания к антиоксидантной терапии, критерии целесообразности использования антиоксидантов.

Воспаление, как один из основных типовых патологических процессов, является результатом реакции на повреждающий агент и сопровождается стереотипными сдвигами метаболизма [1; 2]. Активация липопероксидации у больных ХОБЛ в сыворотке крови в фазу обострения позволяет отнести активность процессов липопероксидации в этой среде к биохимическим маркерам воспаления при ХОБЛ.

Повышенная продукция активных форм кислорода макрофагами и нейтрофилами при хроническом воспалении в бронхах и лёгких также может привести к развитию бронхолегочной дисплазии с последующей злокачественной трансформацией [81]. В связи с этим свободно-радикальное воздействие на клетки рассматривается также как универсальный механизм

злокачественной трансформации клеток [263]. Рост опухоли сопровождается изменением показателей антиокислительной активности и окислительного стресса в опухоли, что также отражается на состоянии органов и тканей организма [263]. Поскольку липоперекиси способны положительно влиять на хемотаксис фагоцитирующих клеток и распознаваться их сквенджер-рецепторами, пониженная интенсивность процессов перекисного окисления липидов может также приводить к уменьшению способности макрофагов и нейтрофилов находить и поглощать опухолевые клетки.

При анализе исходного состояния активности окислации и антиоксидантной защиты оказалось, что у больных пылевой ХОБЛ концентрация в крови малонового диальдегида (МДА) статистически достоверно втрое превышает уровни этого вещества не только у здоровых, но и у лиц с не пылевым вариантом заболевания (см. таблицу 5.1). При этом, если в подгруппе 1а концентрация МДА постепенно возрастала при динамическом наблюдении, то в подгруппе 2а она постепенно достоверно снижалась, причем в большей степени, чем это наблюдалось в подгруппе 3а. В подгруппе 1б имелась тенденция снижения уровня МДА. Она была более выражена в подгруппе 3б. Максимальная депрессия синтеза МДА наблюдалась в подгруппе 2б на фоне ГБО. На финальном этапе исследования концентрация МДА в группе Б была ниже, чем в группе А. Тем не менее, во всех подгруппах больных групп А и Б на 3-м этапе исследования уровень МДА не достиг нормального значения, соответствующего здоровым той или иной группы.

Исходный уровень антиоксидантной активности (АОА) у больных был ниже, чем у здоровых, причем более низкие значения наблюдались именно у представителей пылевого варианта ХОБЛ. Изменения уровня АОА в подгруппах больных было разнонаправленным. Так, если в подгруппе 1а наблюдалось постепенное снижение с достоверными различиями лишь между 2-м и 3-м этапами, то в подгруппе 3а – динамики не отмечено, а в подгруппе 2а выявлен достоверный рост.

Таблица 5.1 – Содержание оксидантов и антиоксидантов в периферической крови у больных ХОБЛ на этапах наблюдения и у здоровых, (M±m, мг/л)

Этапы наблюдения	Группа А				Группа Б			
	1а (n=45)	2а (n=44)	3а (n=43)	4а (n=40)	1б (n=44)	2б (n=42)	3б (n=43)	4б (n=40)
МДА, нмоль/мл								
I	3,90±0,01**	3,91±0,07**	3,93±0,08**	1,50±	3,12±0,06 ^{147**}	3,16±0,02 ^{258**}	3,14±0,04 ^{369**}	1,31±
II	3,92±0,03**	3,38±0,06 ^{10**} △▲	3,90±0,07 ^{12**}	0,02	3,12±0,03 ^{147**}	3,28±0,07 ^{258**} △▲	3,15±0,03 ^{369**}	0,03*
III	3,98±0,04**●	3,12±0,02 ^{10**} ●	3,85±0,05 ^{11 12**} ●		3,10±0,02 ^{17**}	3,02±0,04 ^{258**} ●	3,18±0,01 ^{369**} ●	
АОА, %								
I	41,0±0,2**	41,3±0,9**	41,0±0,4**	53,9±	46,0±0,2 ^{147**}	46,2±0,9 ^{258**}	46,3±0,6 ^{369**}	58,2±
II	40,0±0,6**	46,2±0,2 ^{10**} △▲	41,4±0,2 ^{12**}	0,3Ко	45,4±0,3 ^{147**}	48,0±0,1 ^{258**}	46,8±0,2 ^{369**}	0,4*
III	37,4±0,8**●	49,3±0,1 ^{10**} ●	41,9±0,5 ^{11 12**}	нцен	45,0±0,8 ^{147**}	53,1±0,4 ^{258**} ●	47,5±0,7 ^{369**}	
СОД, мкг/г Hb								
I	0,41±0,01**	0,40±0,02**	0,42±0,01	1,30±	0,61±0,04 ^{147**}	0,62±0,05 ^{258**}	0,60±0,02 ^{369**}	1,58±
II	0,40±0,02**	0,50±0,05 ^{10**} △▲	0,44±0,06 ^{11 12**}	0,02	0,59±0,03 ^{147**}	0,55±0,03 ^{258**} △▲	0,61±0,02 ^{369**}	0,03*
III	0,37±0,03**	0,62±0,04 ^{10**} ●	0,48±0,03 ^{11 12**} ●		0,58±0,01 ^{147**}	0,70±0,06 ^{258**} ●	0,65±0,04 ^{369**} ●	
Каталаза, мкг/г Hb								
I	5,03±0,10**	5,02±0,08	5,03±0,04**	7,30±	6,03±0,08 ^{147**}	6,02±0,05 ^{258**}	6,04±0,02 ^{369**}	7,89±
II	4,98±0,11**	6,15±0,04 ^{10**} △▲	5,12±0,09 ¹¹	0,08	5,91±0,09 ^{147**}	6,24±0,06 ^{258**} △▲	6,08±0,05 ^{369**}	0,04*
III	4,92±0,09**●	6,24±0,10 ^{10**} ●	5,16±0,07 ^{11 12**} ●		5,88±0,10 ^{147**}	6,69±0,04 ^{258**} ●	6,22±0,02 ^{39**} ●	

Примечания:

1) Этапы наблюдения: I – исходно, II – через 6 месяцев, III – через 3 года;

Продолжение примечания к таблице 5.1:

2) ¹ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 1б статистически достоверны; ² – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 2б статистически достоверны; ³ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 3б статистически достоверны; ⁴ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 1б статистически достоверны; ⁵ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 2б статистически достоверны; ⁶ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 3б статистически достоверны; ⁷ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 1б статистически достоверны; ⁸ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 2б статистически достоверны; ⁹ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 3б статистически достоверны; ¹⁰ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 2а статистически достоверны; ¹¹ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 3а статистически достоверны; ¹² – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 3а статистически достоверны; * - различия между аналогичными показателями в подгруппах здоровых (4а и 4б) статистически достоверны; ** – различия между аналогичными показателями у больных и здоровых в каждой из групп (А и Б) статистически достоверны; △ - различия между аналогичными показателями на I и II этапах исследования статистически достоверны; ● - различия между аналогичными показателями на I и III этапах исследования статистически достоверны; ▲ - различия между аналогичными показателями на II и III этапах исследования статистически достоверны.

Исходные величины в подгруппах группы Б были достоверно больше, чем в подгруппах группы А. На фоне лечения изменений АОА в подгруппе 1б не отмечено, в подгруппе 2б установлен достоверный прирост показателя, а в подгруппе 3б – значения имели промежуточные значения.

Концентрация в крови супероксиддисмутазы (СОД) у больных была статистически достоверно ниже, чем в контроле. При этом более низкие значения имели место в группе А. В подгруппе 1а на фоне лечения наблюдался дальнейший регресс величины показателя, в подгруппе 2а – достоверное его увеличение, а в подгруппе 3а прослеживалась лишь тенденция роста. Аналогичные тренды имели место и в группе Б, однако и на 3-м этапе величина СОД в них так и не достигла величины контроля в подгруппе 4б.

Активность каталазы крови при исходном определении у больных была снижена, причем это в достоверно большей степени прослеживается у больных пылевой ХОБЛ. В подгруппе 1а наблюдался дальнейший регресс уровня каталазы, что свидетельствует о дальнейшем процессе усиления оксидативных процессов. В подгруппе 2а наблюдался статистически достоверный рост показателя, в подгруппе 3а – тенденционное его увеличение. В подгруппах группы Б направленность изменений концентрации каталазы была идентичной группе А, вместе с тем на финальном этапе обследования величина данного показателя по-прежнему была достоверно ниже контрольной группы (4б), что указывает на не достижение целевого уровня в лечении.

Монофункциональные гемосодержащие каталазы – гетерогенная группа ферментов, проявляющих наибольшую активность в катализе реакции разложения пероксида водорода (H_2O_2) – токсичного продукта утилизации молекулярного кислорода [320]. Каталаза метаболизирует пероксид водорода, предотвращая его накопление в клетке, с образованием воды и кислорода [315]. Это высокоактивный фермент, не требующий энергии для активации. Снижение активности каталазы возникает при избытке метионина, цистина, меди, цинка. Считается, что вклад каталазы в процесс антиоксидантной

защиты позволяет нейтрофильным гранулоцитам активировать поглощение антигенов, что дает возможность снизить интенсивность воспаления [94]. Наличие обратной зависимости активности каталазы и содержания естественных киллеров обусловлено тем, что данный фермент может снизить активность естественных киллеров, а перекись водорода регуляторно повышает их активность. При незначительном прессинге со стороны техногенного пылевого загрязнения ведущую роль играют факторы антиоксидантной защиты, в том числе активность каталазы. Наиболее неблагоприятные экологические условия вызывают нарушения в координации иммуно-метаболических процессов, приводящие к меньшей сбалансированности приспособительных реакций организма, одними из которых служит баланс системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности [210]. Уровень окислительной нагрузки и некоторые показатели антиоксидантного статуса, ответственные за детоксикацию перекиси и супероксидного аниона, являются взаимообусловленными. Установлено, что загрязнение окружающей среды металлами переменной валентности, угольной или хлопковой пыли приводит к несогласованному изменению активности ферментов СОД и каталазы, обусловленному действием окислительной нагрузки. Несогласованное изменение активности ферментов может приводить к накоплению активных форм кислорода, в том числе пероксида водорода [297]. Мониторинг активности СОД и каталазы позволяет определить степень влияния экологической обстановки, в том числе воздействия химических факторов производственной среды [320].

Таким образом, у больных ХОБЛ пылевой этиологии развивается тяжелый дисбаланс оксидантно-антиоксидантного равновесия, более сложный, чем у больных с не пылевым вариантом заболевания. Нарушения проявляются в виде угнетения антиоксидантной защиты (АОА, СОД, каталаза) и активации перекисного окисления (МДА). Стандартная терапия при пылевой ХОБЛ не оказывает влияния на оксидантно-антиоксидантные

процессы, которые при данном лечении имеют тенденцию к прогрессированию. Использование ГГТ позволяет лишь частично тенденционно затормозить процессы прогрессирования оксидативного стресса. ГБО как компонент терапии позволяет добиться максимального торможения оксидативной активности на фоне восстановления антиоксидантной защиты.

ГЛАВА 6**РОЛЬ СОСУДИСТОГО ФАКТОРА В ПРОГРЕССИРОВАНИИ
ПЫЛЕВОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ,
АССОЦИИРОВАННОЙ С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ**

Оксид азота (NO) выполняет функцию вазодилататора, бронходилататора, нейротрансммиттера, ингибитора агрегации и адгезии тромбоцитов, регулятора пролиферации и миграции гладкомышечных клеток [138]. Подтверждена способность NO оказывать влияние на течение прооксидантных, антиоксидантных и иммунных процессов. Нарушение продукции NO сопровождается развитием эндотелиальной дисфункции, играющей важную роль в патогенезе атеросклероза, артериальной гипертензии, инфаркта миокарда.

Оксид азота является ключевым звеном в регуляции функций лёгких [62]. В бронхолегочной системе синтезируются все изоформы синтазы оксида азота: eNOS – в эндотелии сосудов бронхов и эпителиальных клетках, nNOS – в холинергических и нехолинергических/неадренергических нервах бронхов, эпителиальных клетках; iNOS или NOS-2 – практически во всех клетках при условии индуцирующего влияния цитокинов, эндотоксинов и прооксидантов. Таким образом, в лёгких оксид азота образуется в эндотелии артерий и вен, нейронах не адренэргической нехолинэргической ингибирующей нервной системы, эпителиоцитах, макрофагах, нейтрофилах [78]. Продуцируемый индуцибельной NOS оксид азота наряду с защитным эффектом (релаксация мышц бронхов, снижение гиперчувствительности дыхательных путей), может оказывать цитотоксическое или цитостатическое действие на клетку при определенных условиях. Воспалительный процесс сопровождается чрезмерным накоплением продуктов метаболизма NO, являющихся сильнейшими прооксидантами, усугубляющими имеющееся воспаление дыхательных путей [65]. Высокие концентрации метаболитов оксида азота

подавляют активность eNOS и растворимой гуанилатциклазы, что сопровождается увеличением содержания внутриклеточного кальция и приводит к развитию гиперреактивности дыхательных путей. Детализация механизма действия NO заслуживает дальнейшего исследования в силу практического значения для медицины в целом и пульмонологии в частности и симпатического отдела вегетативной нервной системы, что приводит к выбросу катехоламинов, в частности норадреналина, даже при стабильном характере бронхиальной обструкции [138]. Повышается выработка ангиотензина II, оказывающего мощный вазоконстрикторный эффект. Параллельно снижается способность эндотелия синтезировать и высвобождать эндогенные релаксирующие факторы, такие как простаглицлин (Pgl2), простаглицдин E2 (PGE2) и оксидазота, которому придается особое значение в генезе лёгочной гипертензии у больных ХОБЛ [342].

Воздействие NO на гладкомышечные клетки сосудистой стенки связано с активностью eNOS. В начале развития ХОБЛ происходит повышение как общего, так и локального (в сосудах малого круга кровообращения) синтеза NO, направленного на расслабление спазмированной гладкой мускулатуры бронхов и сосудов малого круга кровообращения, т.е. носит вторичный, компенсаторный характер [142]. По мере прогрессирования заболевания и преобладания органических изменений стенок бронхиального дерева и ремоделирования сосудов, происходит постепенное снижение активности eNOS и, следовательно, синтеза NO, отвечающего за вазодилатацию и, как следствие, прогрессивно нарушается равновесие вазодилатирующих и вазоконстрикторных механизмов в пользу последних [128]. Возникает состояние дисфункции эндотелия. Дальнейший синтез NO происходит в основном уже не под воздействием eNOS, а определяется iNOS, активность которой возрастает под воздействием провоспалительных цитокинов и эндотоксинов [11]. Вместе с тем, нарушение синтеза оксида азота происходит не только в виде лёгочной патологии при ХОБЛ, но и сопутствующего атеросклероза, артериальной гипертензии и явной/скрытой ИБС. А поскольку

данная патология как правило инициируется примерно в одном возрасте на стыке 4-го – 5-го десятилетий жизни, то сложно судить о происхождении и причинах формирования эндотелиальной дисфункции именно в такой клинической ситуации.

Оксид азота в высоких концентрациях оказывает прямое токсическое действие на миокард и легочную ткань, активизируя процессы интерстициального роста и фиброза, в том числе и в стенках легочных артерий, что получило название ремоделирования сосудов. Последнее характеризуется миграцией и пролиферацией гладкомышечных клеток в интиму, развитием фиброэластоза стенки сосуда, пролиферацией средней оболочки артерии, утолщением адвентиции [62]. Однажды возникнув, такие явления неуклонно прогрессируют и усугубляются наряду с одновременным процессом прогрессирования атеросклероза.

Важная роль в патогенезе эндотелиальной дисфункции отводится также эндотелину 1 (ЭТ-1) – полипептиду, который синтезируется в бронхиальном эпителии, эндотелии и макрофагах [164; 196; 197]. Нарастание его концентрации регистрируется у больных с ХОБЛ и лёгочной гипертензией, провоцируя развитие вазоконстрикции и прогрессирование эндотелиальной дисфункции. ЭТ-1 повышает адгезию тромбоцитов, что может способствовать развитию микротромбозов.

У здорового человека молекулы NO, секретируемые эндотелиоцитами, вызывают дилатацию артерий, регулируют сосудистое сопротивление, процессы воспаления и реакции иммунной защиты, обладают прямым бронхорасширяющим действием за счет блокады высвобождения ацетилхолина, усиления активности реснитчатого эпителия и повышения скорости мукоцилиарного транспорта [240].

В очаге воспаления высокая концентрация NO изменяет метаболическую и секреторную активность альвеолярных макрофагов с ингибированием оксидаз [259]. В результате повышается синтез медиаторов воспаления, стимулируется активность циклооксигеназы и возрастает

продукция лейкотриенов [286]. Избыточная генерация NO ингибирует пролиферацию лимфоцитов. Механизм антипролиферативного действия NO изучен недостаточно, однако предполагается, что в его основе может лежать инактивация FeS ферментов, отвечающих за синтез АТФ и репликацию ДНК, либо повреждение последней [309]. Как межклеточный медиатор, NO способствует эозинофильной и нейтрофильной инфильтрации в дыхательных путях.

При воспалении патогенетический механизм действия NO может также реализоваться следующим образом. NO, высвобождаемый из клеток респираторного тракта, связываясь с супероксидом, образует пероксинитриты, по токсичности во много раз превосходящие NO и играющие ключевую роль во многих патофизиологических процессах. Пероксинитрит вызывает повреждение ДНК, белков и липидов клеточных мембран, повреждает сосудистый эндотелий, увеличивает агрегацию тромбоцитов, участвует в процессах эндотоксемии. Воздействие активных форм кислорода на клетки может привести к их апоптозу или некрозу [337]. Показано, что MAP-киназа может выступать как посредник в передаче сигнала в воздухоносных путях, индуцированного пероксинитритом в эпителиальных клетках лёгких, ведущего к клеточной гибели [93]. Эти нежелательные эффекты могут влиять как на патогенные агенты, так и на клетки макроорганизма.

Известно, что хроническое воспаление и хроническая гипоксемия приводят к повреждению эндотелия лёгочных сосудов и снижению продукции эндогенных релаксирующих факторов, в том числе простаглицлина, простаглицдина и NO [80]. ЭТ-1 синтезируется в бронхиальном эпителии, эндотелии и в альвеолярных макрофагах. Этот фактор вазоконстрикции повышает, помимо прочего, адгезию тромбоцитов, что может приводить к микротромбозам. Нарастание концентрации в крови ЭТ-1 происходит при гипоксии, вирусной инфекции, что наблюдается при обострении ХОБЛ и способствует дальнейшему прогрессированию дисфункции эндотелия [85].

Наличие высоких уровней ЭТ-1 у больных ХОБЛ способствует более агрессивному и ускоренному протеканию сердечно-сосудистого ремоделирования, с преимущественной дилатацией всех камер и с формированием лёгочного сердца. К числу возможных механизмов, способствующих ускорению ремоделирования, относится утяжеление лёгочной гипертензии и иммуновоспалительных сдвигов [141]. Уровень ЭТ-1 может иметь прогностическое значение для выявления риска сердечно-сосудистых событий у больных ХОБЛ.

Известно, что системные и, в меньшей степени, ингаляционные ГКГ, активно используемые в плановой терапии ХОБЛ, обладают прямым ингибиторным эффектом практически на все клетки, участвующие в воспалительном процессе: макрофаги, Т-лимфоциты, эозинофилы, эпителиальные клетки [161]. Кроме того, они подавляют образование этими клетками провоспалительных медиаторов, прежде всего интерлейкинов, играющих ключевую роль в развитии и персистенции хронического воспалительного процесса, в том числе и при ХОБЛ, что приводит к уменьшению отёка дыхательных путей. При ХОБЛ ГКГ могут улучшать бронхиальную проходимость, оптимизировать показатели газообмена и непосредственно влиять на эндотелий лёгочных капилляров, снижая продукцию эндогенных вазоконстрикторных факторов, в том числе ЭТ-1 [356; 357]. Уменьшение в очаге воспаления секреции активных медиаторов, обладающих выраженным вазоконстрикторным действием, снижает риск развития тромбоза лёгочных капилляров и, в конечном счете, может способствовать регрессу ремоделирования лёгочного сосудистого русла, торможению процесса сосудистой обструкции и облитерации.

В настоящее время общеизвестна роль эндотелинов и, в частности ЭТ-1, в развитии ХОБЛ. ЭТ-1 не только вызывает бронхоконстрикцию, но и усиливает реакцию бронхов на ингалируемые антигены, в том числе газы и вдыхаемые частички бытовой и производственной пыли, продукцию цитокинов, участвует в формировании отёка и в процессах ремоделирования

дыхательных путей [108]. Провоспалительное действие ЭТ-1 связано со способностью ускорять хемотаксис нейтрофилов, их адгезию и активацию. Кроме того, ЭТ-1 стимулирует развитие фиброза субэпителиального слоя стенки бронхов и образование хемоаттрактанта для лейкоцитов. При воспалении выработка ЭТ-1 активируется, что способствует хронизации воспалительного процесса и выраженности обструкции дыхательных путей. Доказано значение ЭТ-1 в развитии таких патогенетических механизмов как лёгочная вазоконстрикция вследствие острой или хронической альвеолярной гипоксии, увеличение лёгочного сосудистого сопротивления, вызванного гипертрофией меди и/или интимальной пролиферацией, тромботической закупоркой отдельных лёгочных кровеносных сосудов. Кроме того, при лёгочной гипертензии, особенно на поздних её стадиях, происходит уменьшение числа функционирующих лёгочных сосудов и площади поверхности сохранного эндотелия [3; 5]. Снижение способности лёгких утилизировать ЭТ-1 во время пассажа в малом круге кровообращения приводит к повышению его уровня в циркулирующей крови. Это подтверждается исследованиями, в которых констатируется увеличение артериовенозной разницы уровней ЭТ-1 у больных с лёгочной гипертензией, что заставляет полагать или понижение клиренса, или повышенную его продукцию в лёгком [74].

Показано, что повышение уровня С-реактивного белка является неблагоприятным прогностическим фактором развития сердечно-сосудистой патологии [279; 294; 327], который используется как суррогатный маркер дисфункции эндотелия при разнообразных патологиях, сопровождающихся системным воспалением низкой градации. Одними из основных патогенетических факторов, играющих важную роль при формировании как ХОБЛ, так и АГ и, приводящих к развитию дисфункции эндотелия, принято считать гипоксию и артериальную гипоксемию [141]. Гипоксия может разными путями приводить к развитию АГ, в том числе повышая симпатическую вазомоторную активность [8]. Вместе с тем гипоксия,

наблюдаемая при ХОБЛ и АГ, сопровождается структурными изменениями эндотелиальных клеток и нарушением их функциональной активности, приводя к развитию эндотелиальной дисфункции [164]. Существуют предположения, что гипоксия при ХОБЛ может способствовать повышению системного АД путём нарушения эндотелий-зависимой вазодилатации [80]. Взаимодействие лейкоцитов с эндотелием происходит посредством специальных адгезивных молекул, которые представлены как на эндотелиоцитах, так и на лейкоцитах. Р-селектин относится к факторам, накапливающимся в эндотелии и выделяющимся из него при стимуляции. Адгезивные молекулы могут попадать в кровь не только при стимуляции эндотелия, но и при его активации и повреждении. Показано, что у больных ХОБЛ отмечались высокие уровни маркеров эндотелиальной дисфункции: ЭТ-1 и адгезивных молекул (Р-селектина и ICAM-1), активность которых нарастала по мере усиления бронхиальной обструкции.

При анализе вазоконстриктивных и вазодилататорных субстанций было установлено, что в контрольных группах 4а и 4 б уровни ЭТ-1 имели достоверные различия, что представлено в таблице 6.1. По нашему мнению, они обусловлены разницей этих групп здоровых по возрасту, а, следовательно, и более высокой частоте и вероятности развития у них как бессимптомного атеросклероза, так и ИБС. В подгруппе 4б уровень ЭТ-1 был достоверно выше, чем среди более молодых практически здоровых людей в подгруппе 4а. Стартовые величины ЭТ-1 в сыворотке крови в группе Б статистически достоверно превышали контрольные данные. Динамики уровней ЭТ-1 в период наблюдения в подгруппах 2б и 3б не отмечено. В подгруппе 3б выявлено достоверное снижение величины показателя между этапами 2 и 3. В группе А исходные величины уровня ЭТ-1 были тенденционно выше, чем в группе А, что указывает на более агрессивное течение ХОБЛ с формированием вторичной лёгочной гипертензии. На фоне лечения изменений концентрации ЭТ-1 в подгруппе 1а не произошло, в то время как в подгруппе 3а отмечен достоверный регресс уровня ЭТ-1.

Таблица 6.1 – Уровни вазоконстрикторных и вазодилататорных веществ в сыворотке крови у больных ХОБЛ на этапах наблюдения и у здоровых, (M±m, мг/л)

Этапы наблюдения	Группа А				Группа Б			
	1а (n=45)	2а (n=44)	3а (n=43)	4а (n=40)	1б (n=44)	2б (n=42)	3б (n=43)	4б (n=40)
ЭТ-1, пг/мл								
I	8,2±0,02**	8,0±0,04**	8,1±0,02	3,9±	7,5±0,02**	7,7±0,01**	7,6±0,04 ^{3**}	4,5±
II	8,0±0,01**	8,0±0,05**	8,0±0,03	0,01	7,4±0,01**	7,6±0,04**	7,4±0,02 ^{36**}	0,02*
III	8,7±0,04**	7,9±0,02 ^{1 10**}	7,2±0,03 ^{2 11} ●▲		7,6±0,04**	7,6±0,06**	6,8±0,05 ^{369**} ●▲	
ТхА2, нг/мл								
I	11,8±0,09**	11,7±0,01**	11,7±0,08	7,1±	10,2±0,07 ^{7**}	10,3±0,13 ^{8**}	10,1±0,04**	8,2±
II	11,8±0,05**	11,6±0,07**	11,6±0,06	0,08	10,6±0,06 ^{7**}	10,7±0,09 ^{8**}	10,0±0,18**	0,05*
III	12,1±0,03**	12,1±0,05**●	11,5±0,01 ^{2 11 12}		11,8±0,14 ^{4**}	11,9±0,07 ^{5**} ●▲	9,5±0,06 ^{369**}	
NO, мкмоль/л								
I	5,1±0,01**	5,0±0,04**	5,1±0,05**	7,2±	4,0±0,01**	4,1±0,04**	4,0±0,04 ^{3**}	6,1±
II	5,0±0,02**	5,0±0,03**	5,7±0,03 ^{2**}	0,04	4,1±0,02 ^{4**}	4,1±0,03**	4,2±0,01 ^{39**} △	0,02*
III	5,2±0,04**	5,3±0,01**	6,2±0,01 ^{2 11 12**} ●▲		3,5±0,03 ^{4**} ●▲	4,0±0,02 ^{58**}	5,6±0,02 ³⁹ ●▲	

Примечания: 1) Этапы наблюдения: I – исходно, II – через 6 месяцев, III – через 3 года; 2) ¹ - различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 1б статистически достоверны; ² – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 2б статистически достоверны; ³ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 3б статистически достоверны; ⁴ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 1б статистически достоверны; ⁵ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 2б статистически достоверны; ⁶ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 3б статистически достоверны; ⁷ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 1б статистически достоверны; ⁸ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 2б статистически достоверны; ⁹ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 3б статистически достоверны; ¹⁰ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 2а статистически достоверны; ¹¹ - различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 3а статистически достоверны; ¹² - различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 3а статистически достоверны; * - различия между аналогичными показателями в подгруппах здоровых (4а и 4б) статистически достоверны; ** – различия между аналогичными показателями у больных и здоровых в каждой из групп (А и Б) статистически достоверны; △ - различия между аналогичными показателями на I и II этапах исследования статистически достоверны; ● - различия между аналогичными показателями на I и III этапах исследования статистически достоверны; ▲ - различия между аналогичными показателями на II и III этапах исследования статистически достоверны.

Процессы ангиогенеза и сосудистого ремоделирования у больных ХОБЛ до конца не изучены. Основную роль в развитии ангиогенеза и лёгочного сосудистого ремоделирования принадлежит фактору роста эндотелия (VEGF), фактору роста фибробластов (FGF) и сосудистому эндотелиальному фактору роста [16; 77]. Было доказано, что фактор роста эндотелия способствует пролиферации клеток в интима лёгочной артерии у пациентов с ХОБЛ уже на ранней стадии. Имеются сведения о его повышенной экспрессии в мышечном слое лёгочной артерии у пациентов с умеренной ХОБЛ [52; 53]. Было высказано предположение, что фактор роста эндотелия может быть вовлечено в патогенез эмфиземы через механизм апоптоза. Апоптоз эндотелия приводит к потере капилляров, что может быть центральным механизмом развития эмфиземы и атрофии мышечного слоя артерий. В экспериментальном исследовании на мышцах при внутриперитонеальном введении каспазы-3 было обнаружено повышение апоптоза альвеолярного эпителия с последующим расширением альвеолярных пространств. На процесс апоптоза оказывает влияние другой фактор роста – сосудистый эндотелиальный фактор роста. В экспериментальных исследованиях было продемонстрировано, что при блокаде рецепторов к сосудистому эндотелиальному фактору роста не происходит усиление апоптоза и расширение альвеол [252].

У пациентов с тяжелым течением ХОБЛ имеет место повышение экспрессии трансформирующего ростового фактора бета как в интима, так и в меди легочных артерий, так была высказан гипотеза о том, что данный фактор участвует в ремоделировании интимального слоя сосудов. В настоящее время изучены отдельные звенья патогенеза сосудистой перестройки, но остается много нерешенных вопросов: какие механизмы вазоконстрикции или вазодилатации играют основную роль в изменении реактивности лёгочной артерии при формировании бронхообструктивной патологии лёгких [67]. На каком этапе заболевания происходят изменения в сосудистом звене легких и миокарда.

Существует ряд препаратов с ангиопротективным эффектом,

воздействующих на эндотелиальную дисфункцию, к которым относится препарат из группы гепариноидов – сулодексид. Благодаря своим физико-химическим свойствам, наличию различных лекарственных форм, простому контролю за лечением, сулодексид нашел широкое применение в различных областях медицины. Сулодексид позволяет проводить фармакологическую коррекцию дисфункции эндотелия сразу по нескольким направлениям, воздействуя на синтез эндотелиальных факторов, уменьшая связывание эндотелия с прокоагулянтами, снижая апоптоз эндотелиоцитов, уменьшая действия повреждающих факторов, что определяет ангиопротективный эффект препарата, проявляющийся восстановлением структурной целостности и функции эндотелиальных клеток. Гепариноиды, к которым относится сулодексид, благодаря двухкомпонентному составу, содержащему высокоподвижную фракцию гепарина и дерматана сульфата, обладают комплексным антикоагулянтным действием [140]. Двойной механизм антитромботического действия сулодексида заключается в замедлении образования тромбина путем воздействия на фактор Ха и другие сериновые протеазы при участии антитромбина III (фракция гепарина), а также в нейтрализации активности этих протеаз и инактивировании уже связанного тромбина при участии кофактора гепарина II (фракция дерматан сульфата). Клиническая эффективность сулодексида не ограничивается только влиянием на свертываемость крови, фибринолиз и реологические свойства крови. Механизм вазопротективного действия сулодексида связан с его способностью повышать отрицательный заряд эндотелиальных клеток и их резистентность к повреждающему действию многих веществ: экзо- и эндотоксинов, иммунных комплексов, дипроптеидов низкой плотности, лейкоцитарных протеаз (эластазы и др.), цитокинов и т.д. Препарат блокирует выброс ЭТ-1, стимулирует выработку эндотелиального фактора релаксации – NO, способствуя восстановлению поврежденной базальной мембраны сосудов и улучшению бета-адренергической регуляции тонуса легочных артерии. В подгруппе 2а выявлено достоверное нарастание величины данного показателя.

Как показано в таблице 6.1 ТхА2 в группах контроля имел также разные величины, преобладающие в группе Б, что, по нашему мнению, обусловлено более старшей категорией больных и, соответственно, более высоким риском у них ИБС. Исходная концентрация ТхА2 у больных группы А было тенденционно более высокой, чем в группе Б, что, не смотря на более молодой возраст, сложно объяснить с позиции риска ИБС. Поэтому, нам представляется, что этот феномен обусловлен именно патологией малого круга кровообращения, в особенности лёгочной гипертензией и риском микротромбозирования мелких ветвей легочной артерии за счет как воспалительных и сосудистых, так и гемореологических механизмов, присутствующих при данной патологии. Таким образом, у больных группы А выше риск тромботических событий, чем у более старшей по возрасту и, соответственно, по риску кардиоваскулярных событий, группы Б. Лечение в подгруппах 1б и 2б не оказывало влияния на уровень тромбоксана. Напротив, его концентрация в крови выросла между этапами 2-3. В подгруппе 3б отмечен достоверный регресс величины данного показателя по отношению к исходной концентрации. В подгруппах 1а и 2а отмечено достоверное увеличение уровня ТхА2, а подгруппе 3а – достоверный регресс. При сравнении двух групп оказалось, что в подгруппах 1а и 2а уровни ТхА2 на 3-м этапе исследования выше, чем аналогичные показатели в подгруппах 1б и 2б соответственно. Напротив, уровень исследуемого вещества в подгруппе 3а на 3-м этапе исследования был достоверно выше, чем в подгруппе 3б.

Концентрация оксида азота – NO в крови подгрупп здоровых отличалась (см. табл. 6.1). Так, в подгруппе 4а его уровень был выше, чем в подгруппе 4б, что, по нашему мнению, обусловлено более сохранным сосудистым эндотелием у здоровых мужчин более молодого возраста в подгруппе 4а по сравнению с более пожилым в подгруппе 4б. Исходные параметры оксида азота у больных группы А были тенденционно выше, чем в аналогичных подгруппах группы Б. На фоне лечения в подгруппах группы Б частичное восстановление синтеза оксида азота происходило более интенсивно, чем в

сравниваемых подгруппах группы А. В подгруппе 1б происходило дальнейшее угнетение продукции этого вещества. В подгруппе 2б динамики не отмечено, что может свидетельствовать о способности ГБО тормозить процессы прогрессирования утраты способности эндотелия к продукции оксида азота. В подгруппе 3б отмечена стимуляция синтеза оксида азота начиная с 3-го этапа наблюдения. В подгруппах 1а и 2а фиксируется тенденция к росту концентрации окиси азота, а в подгруппе 3а – достоверное увеличение его концентрации, достоверно превосходящее не только исходный уровень, но и аналогичную величину в подгруппе 3б.

Таким образом, у больных пылевой ХОБЛ в отличие от не пылевого варианта развиваются тяжелые нарушения функции сосудистого эндотелия, свидетельствующие о практически полной утрате секреторной функции и проявляющиеся в виде преобладания эндотелина-1 и тромбксана А2 при существенно сниженной продукции оксида азота. Традиционное лечение не оказывало воздействия на функциональное состояние сосудистого эндотелия. Напротив, происходило дальнейшее усугубление первоначально выявленных нарушений. ГБО как компонент комплексной терапии способствовало частичному торможению прогрессирования эндотелиальной дисфункции. Только сеансы ГГТ через продолжительный промежуток времени способствовали частичной регрессии тяжести дисфункции, что проявлялось в виде достоверно снижения уровня эндотелина 1 и тромбксана и увеличении концентрации оксида азота.

ГЛАВА 7

**РОЛЬ МЕХАНИЗМОВ МИОКАРДИАЛЬНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ
В ПРОЦЕССАХ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ПЫЛЕВОЙ
ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ,
АССОЦИИРОВАННОЙ С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ**

В соответствии с современными представлениями, ведущей причиной летальности у больных ХОБЛ легкого / среднетяжелого течения является не дыхательная недостаточность, как традиционно принято считать, а сердечно-сосудистые заболевания [246]. Определенный вклад в неблагоприятный прогноз таких пациентов вносит длительная терапия β_2 -агонистами, в особенности короткодействующими и низко селективными, способная повысить не только частоту тахикардального синдрома, но и риск нарушений ритма сердца и частоту инфаркта миокарда [35]. При анализе частоты внезапной сердечной смерти у пациентов с ХОБЛ и изучении взаимосвязи этого показателя с общим сердечно-сосудистым риском и приёмом бронходилататоров показано, что ХОБЛ ассоциируется с повышением риска внезапной сердечной смерти, который значительно возрастал при использовании β_2 -агонистов короткого действия [40].

При детальном изучении роли сердечно-сосудистой патологии и её взаимосвязи с ХОБЛ оказалось, что данная связь реализуется через такие факторы как – системный воспалительный ответ, оксидативный стресс и эндотелиальная дисфункция [353]. При этом формирование вторичной лёгочной артериальной гипертензии с увеличением нагрузки на правые отделы [68; 126] и вторично на левое предсердие приводит к ухудшению коронарного резерва, что усиливает ишемию миокарда желудочков и ведет к прогрессированию как коронарной, так и легочной недостаточности.

Именно эндотелиальные клетки первыми испытывают воздействие свободных кислородных радикалов, окисленных липопротеидов низкой плотности, высоких концентраций холестерина и гидростатического давления

внутри выстилаемых ими сосудов. При различных заболеваниях и метаболических нарушениях способность эндотелиальных клеток высвобождать релаксирующие факторы, в первую очередь, оксид азота, снижается, тогда как образование вазоконстрикторных факторов сохраняется и даже возрастает, что приводит к эндотелиальной дисфункции [85]. Локальный воспалительный ответ в респираторном аппарате сопровождается инициацией / активацией системного воспаления, усилением оксидативного стресса и также приводит к утрате эндотелиальной функции сосудов [93]. Маркерами этих процессов являются сывороточные уровни С-реактивного белка, провоспалительные интерлейкины, фактор некроза опухоли α [108]. К маркерам эндотелиальной дисфункции в настоящее время относят оксид азота (NO), растворимую формы тромбоцитарно-эндотелиальной молекулы межклеточной адгезии, тромбомодулин и сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) [141].

У больных ХОБЛ на этапе формирования компенсированного хронического лёгочного сердца в процесс ремоделирования закономерно вовлекаются и левые отделы [168]. Важным и малоизученным при хронической лёгочной патологии является нарушения диастолической функции миокарда левого и правого желудочков [7]. Процессы ремоделирования сердца, происходящие при ХОБЛ, неизбежны при естественном течении заболевания.

По мере прогрессирования ХОБЛ увеличивается количество аритмий и изменяется их качество с преобладанием желудочковых нарушений, часть из которых – жизнеугрожающие. Пусковыми механизмами их являются: изменение плотности и чувствительности бета-адренорецепторов и холинорецепторов бронхиально-сосудистой системы, что важно при хронической стимуляции β_2 -агонистами, в особенности короткого действия.

Нарушения ритма, в еще большей степени, изменяют гемодинамику и способствуют дальнейшей морфофункциональной перестройке сердечной мышцы. Существующие в литературе данные противоречивы в отношении

ремоделирования миокарда при изолированной ХОБЛ, тем более пылевой этиологии [21; 245; 265].

Считается, что процесс ремоделирования сердца при ХОБЛ затрагивает и левые отделы сердца, особенно левый желудочек (ЛЖ). На определенном этапе прогрессирования ХОБЛ, а тем более формирования хронического лёгочного сердца в процесс ремоделирования закономерно вовлекаются его левые отделы, изменения которых заключаются в возникновении диастолической дисфункции ЛЖ, чаще по I (релаксационному) или III (рестриктивному, из-за нарушений межжелудочкового взаимодействия и возникновения диссинхронизма в их работе) типам, что проявляется в виде достоверного роста индекса сферичности желудочка и систолического миокардиального стресса, а также сопровождается увеличением массы миокарда ЛЖ, его конечного диастолического объема [117], а со временем и конечного систолического объема ЛЖ [21]. Одним из частых ранних проявлений миокардиального ремоделирования левых отделов сердца является левосторонняя атриодилатация. У больных с тяжелым и продолжительным течением ХОБЛ, а также с декомпенсированным лёгочным сердцем, выявляются не только более выраженные признаки ремоделирования именно левых отделов сердца, но и начальное снижение его систолической функции.

При оценке частоты типов миокардиального ремоделирования оказалось, что у больных пылевой и не пылевой ХОБЛ были получены довольно различия, которые заключались в том, что у больных с не пылевым вариантом заболевания преобладали нормальный геометрический тип и концентрическая гипертрофия ЛЖ (см. табл. 7.1). Среди представителей группы пылевой ХОБЛ довольно часто имело место концентрическое ремоделирование ЛЖ, а так же, имело место 2 случая эксцентрической гипертрофии ЛЖ.

Таблица 7.1 – Динамика частоты типов миокардиального ремоделирования ЛЖ у больных ХОБЛ на этапах наблюдения и у здоровых, (%)

Этапы наблюдения	Группа А				Группа Б			
	Подгруппы				Подгруппы			
	1а (n=45) (n=43) (n=40)	2а (n=44) (n=43) (n=41)	3а (n=43) (n=43) (n=42)	4а (n=40)	1б (n=44) (n=43) (n=41)	2б (n=42) (n=42) (n=41)	3б (n=43) (n=43) (n=42)	4б (n=40)
Концентрическое ремоделирование ЛЖ								
I	10(22,2%)	9(20,5%)	9(20,9%)	-	-	-	1(2,3%) ⁶⁹	-
II	7(16,3%) [△]	8(18,6%)	9(20,9%) ¹¹	-	1(2,3%) ¹⁴⁷	1(2,4%) ²⁵⁸	1(2,3%) ³⁶⁹	-
III	5(11,6%) ^{●▲}	8(19,5%) ¹⁰	8(19,0%) ¹¹	-	1(2,4%) ¹⁴⁷	1(2,4%) ²⁵⁸	1(2,4%) ⁶⁹	-
Концентрическая гипертрофия ЛЖ								
I	20(44,4%) ^{**}	20(45,5%) ^{**}	20(46,5%) ^{**}	7(17,5%)	22(50,0%) ^{147**}	21(50,0%) ^{**}	21(48,8%) ^{**}	4(10,0%) [*]
II	24(55,8%) ^{**△}	20(46,5%) ^{10**}	20(46,5%) ^{11**}	-	22(51,1%) ^{147**}	22(52,4%) ^{258**}	21(48,8%) ^{3**}	-
III	26(65,0%) ^{**●▲}	21(51,2%) ^{10**}	-	-	23(56,1%) ^{14**}	22(53,6%) ^{2**}	18(42,8%) ^{36**●▲}	-
Эксцентрическая гипертрофия ЛЖ								
I	-	-	-	-	-	-	-	-
II	2(4,6%)	1(2,3%)	-	-	-	-	-	-
III	-	-	-	-	-	-	-	-
Нормальная геометрия								
I	15(33,3%) ^{**}	15(34,1%) ^{**}	14(32,6%) ^{**}	33(82,5%)	22(50,0%) ^{147**}	21(50,0%) ^{258**}	21(48,8%) ^{369**}	36(90,0%) [*]
II	12(27,9%) ^{**△}	14(32,6%) ^{10**}	14(32,6%) ^{11**}	-	20(46,5%) ^{147**△}	19(45,2%) ^{258**△}	21(48,8%) ^{369**}	-
III	9(22,5%) ^{**●▲}	12(29,3%) ^{10**●▲}	14(33,3%) ^{11 12**}	-	17(41,5%) ^{147**●▲}	18(43,9%) ^{258**●}	23(54,7%) ^{369**●▲}	-

Примечания к таблицам 7.1, 7.2 и 7.3:

¹ - различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 1б статистически достоверны; ² – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 2б статистически достоверны; ³ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 3б статистически достоверны; ⁴ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 1б статистически достоверны; ⁵ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 2б статистически достоверны; ⁶ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 3б статистически достоверны; ⁷ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 1б статистически достоверны; ⁸ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 2б статистически достоверны; ⁹ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 3б статистически достоверны; ¹⁰ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 2а статистически достоверны; ¹¹ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 3а статистически достоверны; ¹² – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 3а статистически достоверны; * – различия между аналогичными показателями в подгруппах здоровых (4а и 4б) статистически достоверны; ** – различия между аналогичными показателями у больных и здоровых в каждой из групп (А и Б) статистически достоверны; ▽ - различия между аналогичными показателями на I и II этапах исследования статистически достоверны; ● - различия между аналогичными показателями на I и III этапах исследования статистически достоверны; ▲ - различия между аналогичными показателями на II и III этапах исследования статистически достоверны.

При оценке частоты подтипов ремоделирования в динамике лечения, оказалось, что в подгруппе 1а достоверно увеличилась частота концентрической гипертрофии ЛЖ и появились 2 случая эксцентрической гипертрофии на фоне прогрессирующего снижения нормальной геометрии. Перечисленные изменения характеризуют прогрессирующий характер течения миокардиального ремоделирования, который проявляется преобладанием гипертрофических процессов ЛЖ. ГБО, как компонент лечения больных пылевой ХОБЛ, не оказывала достоверного влияния на большинство изучаемых параметров. В подгруппе 1а происходил постепенный регресс численности нормальной геометрии и трансформации ее в преимущественно гипертрофический вариант. Лечение в подгруппе 3а не сопровождалось достоверными изменениями частоты вариантов ремоделирования, что может указывать на «стабилизирующий» эффект ГГТ.

В подгруппе 1б имела место тенденция увеличения частоты гипертрофии ЛЖ за счет снижения частоты нормальной геометрии. В подгруппе 2б частота нормальной геометрии снижалась, по всей вероятности, за счет уменьшения численности группы больных и при отсутствии значимого прироста частоты концентрической гипертрофии ЛЖ. В подгруппе 3б частота концентрической гипертрофии ЛЖ достоверно снизилась, но начиная со 2-го этапа наблюдения за счет реклассификации/реверсии у части больных в нормальную геометрию.

Следует отметить, что у 17,5% здоровых подгруппы 4а и у 10,0% - подгруппы 4б имела место концентрическая гипертрофия ЛЖ, возможно физического усилия, т.н. «рабочая».

При оценке отдельных параметров диастолической функции ЛЖ оказалось, что время изоволюмического расслабления (IVRT) и время замедления потока быстрого наполнения ЛЖ (DT) в подгруппах больных были достоверно выше, а соотношение пиков E/A, напротив, ниже, чем в соответствующих группах контроля (4а и 4б) (табл. 7.2).

Таблица 7.2 – Динамика отдельных параметров диастолической функции ЛЖ у больных ХОБЛ на этапах наблюдения и у здоровых, (%)

Этапы наблю- дения	Группа А				Группа Б			
	Подгруппы				Подгруппы			
	1а	2а	3а	4а	1б	2б	3б	4б
IVRT, мс								
I	87,2±1,1**	87,0±1,3**	87,4±1,2**	71,7±	80,2±1,7 ^{147**}	80,0±1,1 ^{258**}	80,8±1,5 ^{369**}	72,5±
II	89,1±1,2** [△]	88,2±1,3**	86,8±1,2 ^{11**}	2,0	82,2±1,0 ^{147**}	81,1±1,2 ^{258**}	80,1±1,9 ^{369**}	1,6
III	91,8±1,9** ^{●▲}	89,7±1,6 ^{10**}	85,1±1,4 ^{11 12**} [●]		84,8±1,8 ^{14**} ^{●▲}	82,7±1,6 ^{258**}	81,5±1,2 ^{369**}	
E/A, у.е.								
I	0,81±0,02**	0,81±0,04**	0,81±0,06**	1,17±	0,89±0,03 ^{147**}	0,89±0,02 ^{258**}	0,90±0,02 ^{369**}	1,21±
II	0,80±0,01**	0,81±0,05**	0,83±0,05 ^{11**}	0,02	0,89±0,03 ^{147**}	0,90±0,07 ^{58**}	0,93±0,01 ^{369**} [△]	0,01*
III	0,79±0,03**	0,82±0,02 ^{10**}	0,85±0,01 ^{11 12**} ^{●▲}		0,88±0,01 ^{147**}	0,91±0,04 ^{258**} [●]	0,97±0,03 ^{369**} ^{●▲}	
DT, мс								
I	238,0±1,30**	238,1±1,20**	238,0±1,50**	185,7±	230,9±1,22 ^{147**}	230,1±1,16 ^{258**}	230,8±1,09 ^{369**}	187,9
II	240,4±1,70**	238,7±1,33 ^{10**}	233,3±1,10 ^{11 12**} [△]	2,19	231,7±1,35 ^{14**}	228,1±1,39 ^{258**}	222,6±1,22 ^{369**} [△]	±2,13
III	244,5±1,45** [▲]	237,2±1,14 ^{10**}	229,1±1,19 ^{11 12**} ^{●▲}		233,8±1,40 ^{147**} ^{●▲}	225,9±1,27 ^{258**} ^{●▲}	217,3±1,13 ^{369**} ^{●▲}	

На фоне лечения в подгруппе 1а величина IVRT и DT статистически достоверно увеличились, а E/A оставалась без изменений. Аналогичная динамика, хотя и с тенденционным изменением указанных показателей, отмечена в подгруппе 2а. В подгруппе 3а – IVRT и DT снизились на фоне увеличения E/A. В группе Б хотя и наблюдались в процессе лечения изменения, но они носили не столь интенсивный характер, как в группе А.

При анализе частоты типов диастолической дисфункции оказалось, что у 30,0% условно здоровых мужчин группы контроля (4б) имеет место I тип диастолической дисфункции – нарушение релаксации, выявленное только при ЭхоКГ, поскольку никаких клинических кардиальных проявлений у них не наблюдалось, а цифры артериального давления находились в пределах нормы (см. табл. 7.3). Можно полагать, что основной причиной указанных нарушений является кардиосклероз, частота которого в общей популяции, в особенности среди практически здоровых мужчин старше 40 лет прогрессивно нарастает с возрастом. При исходном анализе частоты типов диастолической дисфункции у представителей подгруппы 1а оказалось, что основным вариантом был I тип – релаксационный (71,1%) при частоте нормального 28,9%. При динамическом наблюдении частота нормального типа статистически достоверно снижалась, а I типа – релаксационного – увеличивалась от этапа к этапу, а на 3-м этапе в этой подгруппе появился II (псевдонормальный) и III (рестриктивный) типы (у 5,0%). В подгруппе 2а частота нормального и I (релаксационного) типов между этапами 1-2 снижалась тенденционно, а между этапами 2-3 достоверно. При этом в этой подгруппе на этапе 3 появился III (рестриктивный) тип у 2,4% больных. В подгруппе 3а между этапами 2-3 достоверно выросла частота нормальной диастолической функции ЛЖ и снизилась частота I типа. В подгруппе 1б наблюдалось медленное и постепенное снижение частоты сохранной диастолической функции, достоверно менее значимое, чем в подгруппе 1а с тенденцией увеличения I (релаксационного) типа. В подгруппе 2б статистически достоверных различий между этапами не выявлено.

Таблица 7.3 – Динамика частоты диастолической дисфункции ЛЖ у больных ХОБЛ на этапах наблюдения и у здоровых, (%)

Этапы наблюдения	Группа А				Группа Б			
	Подгруппы				Подгруппы			
	1а (n=45) (n=43) (n=40)	2а (n=44) (n=43) (n=41)	3а (n=43) (n=43) (n=42)	4а (n=40)	1б (n=44) (n=43) (n=41)	2б (n=42) (n=42) (n=41)	3б (n=43) (n=43) (n=42)	4б (n=40)
Нормальная диастолическая функция ЛЖ								
I	13(28,9%)**	12(27,3%)**	13(30,2%)**	40(100%)	18(40,9%) ^{147**}	17(40,52%) ^{258**}	17(39,5%) ^{369**}	28(70,0%)*
II	11(25,6%)** [△]	11(25,6%)**	13(30,2%)**		17(39,5%) ^{147**}	17(40,5%) ^{258**}	19(44,2%) ^{369**} [△]	
III	6(15,0%)** ^{●▲}	10(24,4%) ^{10**} [●]	16(38,1%) ^{11 12**} ^{●▲}		14(34,1%) ^{14**} ^{●▲}	16(39,0%) ^{25**}	20(47,6%) ^{369**} [●]	
I тип – нарушения релаксации ЛЖ								
I	32(71,1%)**	32(72,7%)**	30(69,7%)**	-	26(59,1%) ^{147**}	25(59,5%) ^{258**}	26(60,5%) ^{369**}	12(30,0%)
II	32(74,4%)**	32(74,4%)**	30(69,7%)		26(60,5%) ^{147**}	25(59,5%) ^{258**}	24(55,8%) ^{369**} [△]	
III	30(75,0%)** ^{●▲}	30(73,2%)** [●]	26(61,9%) ^{11 12**} ^{●▲}		27(65,9%) ^{14**}	26(63,4%) ^{25**}	22(52,4%) ^{369**} ^{●▲}	
II тип – псевдонормальный								
I	-	-	-	-	-	-	-	-
II	-	-	-	-	-	-	-	-
III	2(5,0%)	-	-	-	-	-	-	-
III тип – рестриктивный								
I	-	-	-	-	-	-	-	-
II	-	-	-	-	-	-	-	-
III	2(5,0%)	1(2,4%)	-	-	-	-	-	-

В подгруппе 3б между этапами 1 и 3 установлен рост частоты нормальной диастолической функции ЛЖ и достоверно регресса I типа диастолической дисфункции.

Таким образом, у больных пылевой ХОБЛ нарушения диастолической функции ЛЖ, преимущественно I типа – релаксационные и в значительно меньшей степени II (псевдонормальные) и III (рестриктивные) типов, развиваются достоверно более часто, чем у больных с не пылевым вариантом ХОБЛ. Традиционное медикаментозное лечение не оказывало влияния на процессы торможения диастолических нарушений, в связи с чем, прогрессирование характеризовалось увеличением релаксационных нарушений, появлением псевдонормального и рестриктивного типов диастолической дисфункции. ГБО как компонент лечения способствовала частичному торможению скорости прогрессирования диастолических нарушений. В подгруппе с ГГТ (3а), напротив, наблюдался частичный реверс релаксационных нарушений. В этой подгруппе не отмечены случаи появления других (кроме релаксационных) вариантов диастолической дисфункции, что свидетельствует о способности ГГТ тормозить структурные/жесткостные процессы в миокарде.

ГЛАВА 8

**ВЯЗКОСТНЫЕ И КОАГУЛЯЦИОННО-ТРОМБОАГРЕГАЦИОННЫЕ
НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ПЫЛЕВОЙ
ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ,
АССОЦИИРОВАННОЙ С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ**

При обострении ХОБЛ увеличивается риск развития тромботических событий и тромбоемболии лёгочной артерии, включая и микротромбоемболию. Частота тромботических событий составляет около 15%, при этом большинство эпизодов обнаруживаются случайно, а клинически они протекали малосимптомно [127].

Известно, что бронхиальное воспаление, постоянная и прогрессирующая гипоксия и оксидативный стресс и дислипидемия у таких больных играют существенную роль в изменении интенсивности внутрисосудистого свертывания крови [97]. В связи с этим можно предполагать, что ХОБЛ может увеличивать риск развития тромбозов, а при наличии тромбофилии этот риск еще больше возрастает.

Высокий процент тромботических осложнений при ХОБЛ может быть объяснен значительным повышением сывороточного фибриногена как при стабильном течении заболевания, так и при его обострении [55].

Согласно нашим данным, у больных пылевой ХОБЛ содержание в периферической крови эритроцитов было статистически достоверно выше, чем в контрольной группе. К тому же, уровень эритроцитов у этих больных также достоверно был выше, чем у лиц с непылевым вариантом заболевания. Необходимо отметить, что содержание эритроцитов у относительно здоровых людей контрольной подгруппы 4б было достоверно выше, чем в аналогичной 4а подгруппе, но более молодых по возрасту людей. При изучении динамики этого показателя у больных пылевой ХОБЛ оказалось, что в 1-ой подгруппе наблюдалась тенденция к увеличению численности эритроцитов в периферической крови, в подгруппе 2а, напротив, тенденция к их снижению.

При этом различия между 1-м и 3-м этапами в этой подгруппе имели достоверные различия. Регресс этого показателя в подгруппе 3а был еще более выраженным, однако в отличие от подгруппы 2а, где наблюдалось литическое снижение показателя, в подгруппе 3а уровень эритроцитов на 2-м этапе вначале тенденционно вырос, а затем к 3-му этапу достоверно снизился, причем до уровня здоровых людей, достоверно опережая подгруппу 2а. Среди больных с непылевым вариантом заболевания, в подгруппе 1б имела место тенденция роста эритроцитов. В подгруппе 2б динамики не отмечено, а в подгруппе 3б литический регресс имел место, но не столь интенсивно, как в сравниваемой подгруппе 3а. Вместе с тем, на финальном этапе исследования в подгруппе 3б количество эритроцитов оказалось даже ниже, чем в контрольной группе.

В настоящее время гиперфибриногемия рассматривается как независимый предиктор декомпенсации кардиоваскулярной патологии и хронического лёгочного сердца у больных ХОБЛ и является одним из ключевых факторов, учитываемых при стратификации тяжести прогноза больных ХОБЛ [341]. Следует отметить, что наиболее уязвимой группой в отношении тромботических осложнений ХОБЛ являются пожилые больные, у которых высокое содержание фибриногена в крови создает благоприятные условия для развития гиперкоагуляции [363]. Этот факт подтверждается укорочением тромбинового времени и более высоким содержанием фибриназы у больных, у которых период обострения ХОБЛ протекает с особенно высокой коагулянтной и низкой фибринолитической активностью. При оценке основных показателей системы гемостаза у пациентов с ХОБЛ в разных возрастных группах обнаружено статистически достоверное ($p < 0,01$) нарастание уровня фибриногена в периферической крови у пожилых больных ХОБЛ, в то время как у молодых чаще развивались разнонаправленные сдвигив системе гемостаза [97], свидетельствующие о возникновении у одной части пациентов состояния гипер-, а у другой – гипокоагуляции. При этом у пожилых пациентов с ХОБЛ регистрировалось достоверно ($p < 0,05$) более

высокое содержание фибриназы крови ($99,2 \pm 0,1$ и $85,5 \pm 0,3$ соответственно) и укорочение тромбинового времени (до $9,00 \pm 0,01$ с). Аутокоагуляционный тест у лиц пожилого возраста с ХОБЛ по сравнению с больными молодого возраста также укорачивался, свидетельствуя о состоянии гиперкоагуляции. Кроме того, в исследованиях гемостаза у больных ХОБЛ выявлены нарушения тромбоцитарного звена, наиболее выраженные у лиц с явлениями гипоксии [349]. У данной группы пациентов отмечался статистически более высокий уровень тромбоцитов по сравнению с контрольной группой. При ХОБЛ наблюдаются не только реологические, но и агрегационные нарушения с увеличением количества активирующихся тромбоцитов. По нашим данным, содержание эритроцитов у практически здоровых лиц контрольной подгруппы 3б было достоверно выше, чем в аналогичной контрольной подгруппе 3а, что, во-первых, соответствует возрастной разнице между группами А и Б, а во-вторых, отображает возрастную физиологическую динамику у такой категории людей (см. табл. 8.1).

Вторым не менее важным компонентом патологии гемостаза является вязкость крови, показатель которой у здоровых был статистически более выше, чем в подгруппе 3а, состоящей из более молодых по возрасту людей. У больных пылевой ХОБЛ вязкостный показатель оказался достоверно выше, чем в контроле, что и свидетельствует о состоянии гиперкоагуляции. К тому же, величина вязкости в группе А была достоверно выше, чем в группе сравнения Б. В динамике лечения оказалось, что в подгруппе 1а и 2а на фоне традиционного лечения и традиционного с ГБО имело медленное тенденционное нарастания вязкости. Только в группе 3а снижение величины данного показателя проявилось только на 3-м этапе наблюдения, однако степень регресса показателя хотя и имела достоверные отличия от первоначального уровня, но по-прежнему достоверно отличалась от уровня подгруппы 4а.

Таблица 8.1 – Содержание эритроцитов, вязкость крови и гематокрит у больных ХОБЛ на этапах наблюдения и у здоровых (M±m)

Этапы наблю- дения	Группа А				Группа Б			
	1а (n=45)	2а (n=44)	3а (n=43)	4а (n=40)	1б (n=44)	2б (n=42)	3б (n=43)	4б (n=40)
Содержание эритроцитов в периферической крови (Т/л)								
I	4,7±0,05**	4,7±0,03**	4,7±0,07**	4,2±	4,4±0,08 ¹⁴⁷	4,3±0,06 ^{258**}	4,4±0,09 ³⁶⁹	4,5±
II	4,7±0,03**	4,5±0,07	4,8±0,06**	0,08	4,4±0,05 ¹⁷	4,3±0,05 ^{28**}	4,5±0,08 ³⁹	0,05*
III	4,9±0,04**	4,4±0,05●	4,2±0,02 ^{10**} ●▲		4,5±0,04 ¹	4,3±0,07 ^{2**}	4,3±0,02 ^{3**}	
Вязкость крови (ед. вязкости)								
I	19,0±0,08**	19,3±0,05**	19,2±0,04**	10,1±	16,2±0,06 ^{147**}	16,2±0,07 ^{258**}	16,3±0,05 ^{369**}	12,5±
II	19,2±0,04**	19,2±0,02**	19,1±0,03**	0,02	16,3±0,03 ^{147**}	16,4±0,09 ^{258**}	16,0±0,03 ^{369**}	0,04*
III	20,4±0,02**	20,5±0,05**	18,4±0,02 ^{10 11**} ●▲		18,1±0,02 ^{14**} ●▲	18,9±0,01 ^{25**} ●▲	15,2±0,02 ^{369**} ●	
Гематокрит (%)								
I	55,6±0,10**	55,8±0,22**	55,7±0,18**	46,5±	52,4±0,12 ^{147**}	52,0±0,25 ^{258**}	52,1±0,13 ^{369**}	48,9±
II	55,6±0,26**	55,8±0,47**	54,3±0,24**	0,20	52,6±0,18 ^{147**}	52,2±0,37 ^{25**}	51,4±0,10 ^{369**}	0,25*
III	55,9±0,40**	55,7±0,30**	49,1±0,17 ¹⁰ ●▲		52,7±0,09 ^{147**}	52,4±0,15 ^{258**}	50,0±0,18 ^{36**} ●	

Примечания: 1) Этапы наблюдения: I – исходно, II – через 6 месяцев, III – через 3 года; 2) ¹ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 1б статистически достоверны; ² – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 2б статистически достоверны; ³ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 3б статистически достоверны; ⁴ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 1б статистически достоверны; ⁵ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 2б статистически достоверны; ⁶ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 3б статистически достоверны; ⁷ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 1б статистически достоверны; ⁸ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 2б статистически достоверны; ⁹ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 3б статистически достоверны; ¹⁰ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 3а статистически достоверны; ¹¹ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 3а статистически достоверны; * – различия между аналогичными показателями в подгруппах здоровых (4а и 4б) статистически достоверны; ** – различия между аналогичными показателями у больных и здоровых в каждой из групп (А и Б) статистически достоверны; ● – различия между аналогичными показателями на I и III этапах исследования статистически достоверны; ▲ – различия между аналогичными показателями на II и III этапах исследования статистически достоверны.

Среди подгрупп группы Б исходные значения вязкости хотя и были достоверно ниже, чем в подгруппах группы А, но величина данных значений достоверно превышала показатель у здоровых в подгруппе 4б. Динамика вязкости была несколько иной. Так, в подгруппе 1б имело место ее достоверное нарастание, в большей степени выраженное в подгруппе 2б и 3б. Несмотря на то, что подгруппе 2б и 3б степень уменьшения вязкости превосходила подгруппы сравнения в группе А, величина вязкости так и не достигла группы контроля 4б.

При исходном определении гематокрита в подгруппах больных оказалось, что имеет место превышение величины данного показателя по отношению к группам здоровых. Однако, степень увеличения гематокрита в группе А была выше, чем в группе Б. Если на фоне лечения в подгруппе 1а имела тенденция нарастания величины гематокрита, то в подгруппе 2а – динамика отсутствовала, а подгруппе 3а наблюдался регресс, причем достоверные различия касались не только исходных значений. В этой подгруппе снижение прослеживалось до уровня подгруппы 3б, где исходная величина гематокрита была достоверно ниже, чем в подгруппе 3а. Среди подгрупп группы Б отмечена следующая динамика. Так, в подгруппах 1б и 2б имела место тенденция увеличения гематокрита, а в подгруппе 3б плавное статистически достоверно по сравнению с исходными значения, регрессия.

В классическом патофизиологическом понимании нарушений процессов гемостаза, речь идет о хроническом воздействии медленно нарастающей гипоксии с формированием вторичной полицитемии и гипервязкостного синдрома. Вместе с тем, как видим из таблицы 8.1, использование прерывистой гипоксии, чередующейся не с нормоксией, а с гипероксией, позволяет довольно эффективно влиять на избыточное образование эритроцитов и вязкостные параметры крови.

Важной и весьма распространенной составляющей синдрома гиперкоагуляции при ХОБЛ, обеспечивающей протромботическое и провоспалительное состояние всех систем организма, является ожирение,

встречающееся у 1/3 таких больных [79]. Жировая ткань является эндокринным органом, депонирующим множество провоспалительных цитокинов, гормонов и нейромедиаторов. Более того, адипоциты вырабатывают большое количество адипоцитокинов, которые усугубляют системное воспаление и гипоксию, что также способствует развитию и прогрессированию атеросклероза [91].

Известно, что формирование хронического лёгочного сердца у больных ХОБЛ протекает на фоне выраженных изменений функционального состояния системы гемостаза [200]. Речь идет, прежде всего, о развитии компенсаторного эритроцитоза, полицитемии, повышении вязкости крови на фоне гипоксемии. Обострение системного воспалительного процесса в лёгких, интоксикация, повышение давления в малом круге кровообращения, влияние на сосудистую стенку биологически активных веществ (гистамина и серотонина) приводят к образованию микротромбозов с нарушением регионарного кровотока [95]. Однако несмотря на очевидность патогенетической роли системы гемостаза в формировании и прогрессировании ХОБЛ и хронического лёгочного сердца, существует явная фрагментарность, а временами и противоречивость данных о состоянии гемостатических и реологических свойств крови.

Гипотетически, в условиях тесной взаимосвязи функций дыхательной и сердечно-сосудистой систем наводнение кровотока микротромбами, очевидно, способствовало тромбированию сосудов микроциркуляторного русла не только малого круга кровообращения, но и миокарда и последующему развитию характерных для лёгочного сердца морфофункциональных изменений в сердце. Однако в сохранении функциональной активности со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем у больных пылевой ХОБЛ с компенсированным лёгочным сердцем определенную роль играет сбалансированное соотношение между усиленным внутрисосудистым микротромбообразованием более существенным, чем у больных с непылевой ХОБЛ.

Интенсификации внутрисосудистого микротромбообразования у больных с компенсированным лёгочным сердцем способствуют и более существенные нарушения реологических свойств крови. При этом наблюдается достоверное увеличение количества эритроцитарных агрегатов в кровотоке больных на 34,9 % по сравнению с соответствующим показателем у больных ХОБЛ, что усиливает «сладж-феномен» и еще в большей степени повышает вязкость крови [215].

Важным механизмом, принимающим участие в процессах нарушения гемокоагуляции при ХОБЛ является повреждающее воздействие на сосудистый эндотелий воспалительных медиаторов, продуктов системного окислительного стресса, которое способствует эндотелий-опосредованной активации коагуляционной и фибринолитической систем крови и рассматривается как значимый механизм развития лёгочного тромбоза [252]. По данным исследования аутопсий, до 50 % больных с обострением ХОБЛ имели признаки лёгочной микротромбоэмболии, в то время как прижизненная диагностика этого осложнения как правило отсутствовала [52].

В качестве возможных причин снижения агрегационной способности тромбоцитов у больных ХОБЛ рассматривались ГКГ системного действия. Вместе с тем, доказательств их влияния на процессы агрегации форменных элементов крови при ХОБЛ не получены, однако на практике эти препараты больше известны как потенциальные индукторы гиперкоагуляции крови.

Установлена прямая зависимость между степенью повышения вязкости крови и степенью лёгочной недостаточности. Наряду с увеличением количества эритроцитов важное значение имеет изменение их морфофункциональных свойств. Наблюдается увеличение процентного содержания сферических форм эритроцитов – эхиноцитов (от 3 до 15 %, в норме – до 1 %) и стоматоцитов (от 11 до 24 %, в норме – до 3 %), которые характеризуются низкой эластичностью мембраны. Сопоставление реологических параметров крови и морфо-функциональных характеристик эритроцитов свидетельствовало о том, что у больных ХОБЛ синдром

гипервязкости крови обусловлен прежде всего изменением состояния микрореологических свойств эритроцитов. Подтверждением этому служат измененные индексы агрегации и деформации эритроцитов и нарастание числа эритроцитов с признаками «жесткости» мембраны – эхиноцитов. Способность эритроцитов к агрегации и снижение деформируемости эритроцитов тесно связаны с функциональной активностью их клеточных мембран. У больных ХОБЛ обнаружено ухудшение микровязкости мембран эритроцитов, а также установлена связь между структурно-функциональным состоянием мембраны эритроцитов и длительностью заболевания, наличием дыхательной недостаточности, степенью выраженности бронхиальной обструкции [79].

Стабильность системы гемоваскулярного гомеостаза и, в первую очередь, процессы внутрисосудистого тромбообразования в значительной степени регулирует эндотелий. Согласно современным представлениям, эндотелий имеет три уровня антиадгезивной защиты [13]. Первый уровень поддерживают нуклеотидаза, эктоАДФаза, СД39. Эти белки ингибируют первичную адгезию, а также АДФ, коллаген-арахидониндуцированную агрегацию тромбоцитов [122]. Вторым уровнем антитромбоцитарной защиты является система короткоживущих эйкозаноидов – простагландинов E2 и I2, которые осуществляют антитромбоцитарную функцию посредством увеличения уровня цАМФ и снижения концентрации свободного кальция в цитоплазме тромбоцитов [349]. Третий уровень – система оксида азота. Взаимодействие с оксидом азота приводит к повышению уровня цГМФ в тромбоцитах и ингибирует как их пристеночную адгезию, так и агрегацию [359]. Антикоагулянтная функция эндотелия осуществляется путём экспрессии на поверхности эндотелиоцитов тромбо-модулина, обладающего способностью связывать тромбин. Известен и иной путь активации агрегантной способности тромбоцитов под влиянием гипоксемии, освобождением тканевого фактора тромбопластина и коллагена в результате воспалительного повреждения тканей легких.

Повышение агрегационной способности тромбоцитов может быть проявлением гиперкоагуляционного синдрома, при котором не наблюдается образования тромбов, однако при этом регистрируется состояние повышенной готовности циркулирующей крови к свертыванию [95]. При наличии нарушений реологических свойств крови (повышения ее вязкости, эритроцитоза с высоким показателем гематокрита, увеличения содержания фибриногена с повышением вязкости плазмы, повреждения эндотелия сосудов легких) данная экспрессия свертывания крови может быть реализована в микротромбообразование в системе микроциркуляции легких. Таким образом, гиперагрегацию тромбоцитов можно считать фактором угрозы микротромбообразования, что оправдывает проведение больным антиагрегантной терапии, однако к повышению вязкости крови увеличение агрегационной способности тромбоцитов отношения не имеет. Следует учесть, что применение салуретиков у больных с высоким уровнем гематокрита вызывает еще большее сгущение крови и, соответственно, значительно увеличивает риск микротромботразования *in situ*. В отличие от салуретиков, осморетики вызывают активную дегидратацию тканей за счет повышения осмолярности крови.

Изученные коагуляционные параметры представлены в таблице 8.2.

Одним из показателей, отражающим процессы системной коагуляции, является уровень фибриногена, белка, синтезируемого печенью. У больных пылевой ХОБЛ исходные величины этого вещества достоверно превышали аналогичные показатели в контрольной группе. При этом исходные значения в подгруппах А были достоверно выше, чем в подгруппах Б, что является косвенным признаком, указывающим на то, что более тяжелое и агрессивное течение ХОБЛ сопровождается и более интенсивными нарушениями системы гемостаза.

Таблица 8.2 – Некоторые коагуляционные параметры у больных ХОБЛ на этапах наблюдения и у здоровых (M±m)

Этапы наблюдения	Группа А				Группа Б			
	1а (n=45)	2а (n=44)	3а (n=43)	4а (n=40)	1б (n=44)	2б (n=42)	3б (n=43)	4б (n=40)
Фибриноген (г/л)								
I	6,4±0,07**	6,3±0,03**	6,2±0,06**	5,8±	5,9±0,02 ^{14**}	5,8±0,07 ^{258**}	5,9±0,02 ^{3**}	5,0±
II	6,4±0,05**	6,3±0,10**	6,0±0,02**	0,04	6,0±0,07**	6,0±0,08**	5,4±0,03 ³⁶⁹	0,02
III	6,8±0,04**	6,7±0,05**	5,7±0,01 ^{10 11**} ●		6,1±0,05 ^{147**}	6,1±0,02 ^{258**}	5,1±0,04 ³⁶⁹ ●	
Продукты деградации фибрина (мг/л)								
I	0,14±0,003**	0,14±0,004**	0,13±0,009**	0,11±	0,12±0,003**	0,13±0,002**	0,13±0,006**	0,10±
II	0,14±0,008**	0,13±0,006**	0,12±0,002**	0,001	0,12±0,007**	0,13±0,001**	0,12±0,007**	0,003
III	0,15±0,001**	0,15±0,002**	0,12±0,004 ^{10 11**}		0,11±0,004 ¹⁴	0,13±0,008 ^{5**}	0,10±0,004 ³⁶⁹ ●	
Протромбиновый индекс								
I	93,3±0,14**	93,0±0,13**	93,4±0,18**	90,4±	88,7±0,14 ^{147**}	88,5±0,10 ^{258**}	88,2±0,14 ^{369**}	86,1±
II	93,7±0,15**	93,2±0,17**	92,8±0,13**	1,13	88,5±0,16 ^{147**}	88,4±0,11 ^{258**}	87,1±0,12 ^{369**}	1,19*
III	94,0±0,10**	94,6±0,12**	91,1±0,19 ^{10 11**} ●		89,2±0,12 ^{14**}	89,6±0,18 ^{258**}	86,5±0,17 ³⁶⁹ ●	

Примечания: 1) Этапы наблюдения: I – исходно, II – через 6 месяцев, III – через 3 года; 2) ¹ - различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 1б статистически достоверны; ² – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 2б статистически достоверны; ³ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 3б статистически достоверны; ⁴ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 1б статистически достоверны; ⁵ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 2б статистически достоверны; ⁶ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 3б статистически достоверны; ⁷ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 1б статистически достоверны; ⁸ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 2б статистически достоверны; ⁹ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 3б статистически достоверны; ¹⁰ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 3а статистически достоверны; ¹¹ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 3а статистически достоверны; * - различия между аналогичными показателями в подгруппах здоровых (4а и 4б) статистически достоверны; ** – различия между аналогичными показателями у больных и здоровых в каждой из групп (А и Б) статистически достоверны; ● - различия между аналогичными показателями на I и III этапах исследования статистически достоверны.

В подгруппах 1а и 2а имела тенденция увеличения данного показателя. Напротив, в подгруппе 3а отмечена в начале тенденция, а в последующем на этапах 2-3 достоверное снижение уровня фибриногена, который определяет основные реологические параметры крови, наряду с содержанием форменных элементов крови и объемом циркулирующей плазмы. На финальном этапе наблюдения в этой подгруппе величина фибриногена снизилась до нормальных значений. В подгруппе 1б и 2б также имела место тенденция к увеличению уровня фибриногена, но это происходило не столь интенсивно, а величина данного показателя на 3-м этапе в этих подгруппах была статистически достоверно ниже, чем в подгруппах 1а и 2а. В подгруппе 3б финальный уровень фибриногена соответствует нормативным значениям в подгруппе 4б. Следует отметить, что в обеих группах А и Б снижения уровня фибриногена удалось достичь после длительного периода лечения и только на фоне ГТТ. Уровень продуктов деградации фибрина в сыворотке крови является в большинстве случаев маркером тромбоза. Вместе с тем, его определение у данной категории пациентов преследовало цель определения риска микротромботических событий на фоне разных режимов лечения. Как оказалось, исходные величины данного показателя лишь имели тенденцию к повышению, по сравнению с контрольными значениями в соответствующих подгруппах здоровых (4а и 4б). В подгруппах 1а и 2а наблюдалась тенденция к увеличению данного показателя, в то время, как в подгруппах 1б и 2б он оставался без изменений. На фоне ГТТ в подгруппе 3а отмечена тенденция к регрессии данного показателя, а в подгруппе 3б – его достоверное снижение, что свидетельствует об уменьшении риска тромботических событий. Протромбин, как и фибриноген являются основными участниками коагуляции крови. Уровень протромбинового индекса у больных группы А был достоверно выше не только по сравнению со здоровыми, но и по сравнению с аналогичными значениями группы Б. На фоне лечения в подгруппах 1а и 2а имела место тенденция его увеличения. При этом в равной степени такая направленность отразилась и в подгруппах 1б и 2б. В обеих подгруппах 3а и 3б, которые получали ГТТ, отмечено статистически достоверное снижение этого

коагуляционного показателя по отношению к исходным величинам в каждой из подгрупп. Важным моментом является и его снижение в подгруппах 3а и 3б до соответствующего уровня здоровых (т.е. до концентрации подгрупп 4а и 4б соответственно).

Агрегационные параметры приведены в таблице 8.3, из которой следует, что исходное абсолютное содержание тромбоцитов в периферической крови было статистически достоверно выше в подгруппах группы Б, что соответствовало возрастной норме у данной категории людей. Не установлено достоверных различий исходных параметров содержания тромбоцитов у больных и здоровых как в подгруппах группы А, так и подгруппах группы Б. Таким образом, исходные параметры количества тромбоцитов у больных соответствуют нормативным значениям для каждой из групп (А и Б соответственно). Вместе с тем, уровень тромбоцитов в подгруппе 4б выше, чем в сопоставимой подгруппе 4а.

Степень адгезии тромбоцитов в обеих группах больных была в 1,5-1,7 раза выше, чем у здоровых. При этом, если в подгруппе 1а в динамике наблюдения имела место тенденция к увеличению этого показателя, то на фоне ГБО достоверное уменьшение, а в подгруппе 3а такой регресс был не только статистически значимым, но и значительно более интенсивным, чем в подгруппе 2а. Вместе с тем, такая позитивная динамика все же не позволила достичь нормативных значений. В группе Б тенденции изменений этого показателя были сходными с подгруппами группы А.

Таблица 8.3 – Агрегационные показатели крови у больных ХОБЛ на этапах наблюдения и у здоровых (M±m)

Этапы наблюдения	Группа А				Группа Б			
	1а (n=45)	2а (n=44)	3а (n=43)	4а (n=40)	1б (n=44)	2б (n=42)	3б (n=43)	4б (n=40)
Тромбоциты (Т/л)								
I	323,0±1,20**	323,4±1,56**	323,9±1,13**	320,0±	330,9±1,32 ¹⁴⁷	331,4±1,11 ²⁵⁸	331,6±1,22 ³⁶⁹	332,2±
II	324,1±1,17**	325,1±1,18**	324,8±1,22**	1,17	331,7±1,85 ¹⁴⁷	329,9±1,16 ²⁵⁸	330,7±1,17 ³⁶⁹	1,50*
III	326,7±1,24**●	325,0±1,47**	325,2±1,19**		331,4±1,59 ¹⁴⁷	331,0±1,34 ²⁵⁸	330,2±1,15 ³⁶⁹	
Степень адгезии тромбоцитов, (%)								
I	33,4±0,09**	33,5±0,18**	33,9±0,12**	18,2±	24,8±0,10 ^{147**}	24,5±0,18 ^{258**}	24,8±0,16 ^{369**}	19,0±
II	33,9±0,10**	31,9±0,12 ^{10**} △	29,0±0,14**△	0,09	24,9±0,12 ^{147**}	23,3±0,13 ^{258**}	20,1±0,11 ^{369**} △	0,11
III	34,6±0,11**	30,8±0,16 ^{10**} ●	23,1±0,19 ^{11 12**} ▲		25,9±0,17 ^{147**}	20,6±0,14 ^{258**} ●	19,1±0,12 ^{369**} ●	
Время адгезии тромбоцитов, (мин)								
I	3,5±0,01**	3,6±0,06**	3,5±0,01**	5,6±	4,4±0,05 ^{147**}	4,5±0,06 ^{258**}	4,4±0,03 ^{369**}	7,0±
II	3,3±0,03**	4,0±0,04**△	4,6±0,08 ^{11**} △	0,03	4,3±0,04 ^{1**}	4,6±0,02 ^{2**}	5,0±0,05 ^{3**} △	0,04*
III	3,3±0,03**	4,3±0,01 ^{10**}	5,3±0,02 ^{11 12**} ●		4,2±0,01 ^{17**}	4,7±0,02 ^{28**}	5,4±0,08 ^{3**}	
Степень агрегации тромбоцитов, (%)								
I	55,3±0,17**	54,9±0,09**	55,2±0,12**	49,9±	48,5±0,14 ^{147**}	48,7±0,14 ^{258**}	48,6±0,19 ^{369**}	44,0±
II	55,7±0,12**	53,1±0,08 ^{10**}	52,2±0,07 ^{11**} △	0,18	48,9±0,15 ^{147**}	48,0±0,11 ^{258**}	46,0±0,08 ^{369**} △	0,10*
III	56,5±0,10**	52,6±0,13 ^{10**} ●	50,3±0,08 ^{11 12**} ●		49,9±0,13 ^{14**}	47,1±0,17 ^{258**}	45,2±0,12 ^{369**} ●	

Примечания: 1) Этапы наблюдения: I – исходно, II – через 6 месяцев, III – через 3 года; 2) ¹ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 1б статистически достоверны; ² – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 2б статистически достоверны; ³ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 3б статистически достоверны; ⁴ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 1б статистически достоверны; ⁵ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 2б статистически достоверны; ⁶ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 3б статистически достоверны; ⁷ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 1б статистически достоверны; ⁸ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 2б статистически достоверны;

Продолжение примечания к таблице 8.3

⁹ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 3б статистически достоверны; ¹⁰ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 2а статистически достоверны; ¹¹ - различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 3а статистически достоверны; ¹² - различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 3а статистически достоверны; * - различия между аналогичными показателями в подгруппах здоровых (4а и 4б) статистически достоверны; ** – различия между аналогичными показателями у больных и здоровых в каждой из групп (А и Б) статистически достоверны; \triangle - различия между аналогичными показателями на I и II этапах исследования статистически достоверны; \bullet - различия между аналогичными показателями на I и III этапах исследования статистически достоверны.

Так, в подгруппе 1б имела место тенденция к увеличению степени адгезии тромбоцитов, в подгруппе 2б – её статистически достоверная регрессия, правда более интенсивная, чем аналогичная, но в подгруппе 2а. В подгруппе 3б интенсивность снижения показателя была наибольшей, не только среди подгрупп группы Б, но и среди всех подгрупп больных в данном исследовании.

Важным параметром является время адгезии тромбоцитов, которое в подгруппах группы А было достоверно меньше, чем в подгруппах группы Б, что указывает на более короткий промежуток времени их агрегации, что является менее благоприятным с точки зрения прогноза и скорости возникновения тромботических осложнений именно у представителей пылевой ХОБЛ. В группе А направленность изменений изучаемого показателя была идентичной. Так, если в подгруппах 1б и 2б имела место тенденция к снижению показателя, что свидетельствует о дальнейшем прогрессировании агрегационных нарушений и увеличении риска тромботических событий, то в подгруппе 3б имело место статистически значимое увеличение, что указывает на обратные изменения и более благоприятные прогностические признаки.

Степень агрегации тромбоцитов в группах больных статистически достоверно превосходила аналогичную в группах контроля. Следует отметить, что в группе А величина данного показателя была достоверно выше, чем в группе сравнения, что указывает на более тяжелые агрегационные нарушения с большим риском, чем в подгруппах группы Б. Тренды изменений на этапах обследования были следующими. Если в подгруппах 1а и 1б имела место тенденция к увеличению, то в подгруппах 2а и 2б, напротив, к снижению. В подгруппах 3а и 3б было статистически достоверное уменьшение, достигшее нормы в группе А на фоне ГГТ лечения.

Наращение концентрации фибриногена в сыворотке крови при обострении ХОБЛ так стремительно (в 5 раз в течение 24 ч), что риск развития тромботических осложнений весьма высок как при коморбидной патологии, так и у больных ХОБЛ. В связи с этим повышение уровня фибриногена в плазме крови рассматривается в качестве независимого предиктора

декомпенсации сердечно-сосудистых заболеваний и одного из ключевых признаков, учитываемых при определении тяжести прогноза у больных ХОБЛ [341; 363].

Таким образом, у больных пылевой ХОБЛ выявлены сложные и многоэтапные процессы нарушения процессов коагуляции и тромбоагрегации, заключающиеся в полицитемии, увеличении вязкости крови, активации синтеза в печени фибриногена и протромбина, комбинированном нарушении процессов адгезии и агрегации тромбоцитов. Использование ГБО в качестве компонента комплексного лечения позволяет корригировать лишь некоторые из установленных патогенетических механизмов гиперкоагуляционно-гиперагрегационного синдрома (степень агрегации и адгезии тромбоцитов, а также время адгезии). ГГТ как компонент лечебной программы обладает большими возможностями коррекции установленных нарушений в виде позитивного воздействия не только на параметры адгезии-агрегации тромбоцитов, но и синтеза фибриногена и протромбина.

ГЛАВА 9**МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫЕ И МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ
НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ПЫЛЕВОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ
ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ,
АССОЦИИРОВАННОЙ С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ****9.1 Микроциркуляторные нарушения у больных пылевой ХОБЛ,
ассоциированной с дислипидемией**

Система микроциркуляции является ключевым пунктом регуляции внутренней среды организма и обеспечивает тканевой гомеостаз. У пациентов ХОБЛ пылевой этиологии уже на ранней стадии заболевания отмечаются неблагоприятные изменения показателей микроциркуляции [52]. Характер и степень нарушений микроциркуляции зависят от стадии ХОБЛ, варианта течения, наличия ассоциированной патологии (артериальная гипертензия, атеросклероз, ИБС) – микроциркуляторные нарушения являются самостоятельным и независимым механизмом патогенеза ХОБЛ, причём с усугублением тяжести и прогноза ХОБЛ роль патологии микроциркуляции лишь возрастает.

Состояние микроциркуляции интегрально отражает уровень нейрогуморального вегетативного статуса организма, степень выраженности цитокинового дисбаланса в рамках хронического воспаления при ХОБЛ, изменений системы коагуляции и агрегации форменных элементов крови, степень выраженности эндотелиальной дисфункции [53]. Фундаментальные физиологические исследования свидетельствуют о том, что все внутрисосудистое сопротивление на 70-80% формируется на микроциркуляторном уровне, причем максимальный вклад в этот процесс вносят микрососуды с диаметром <40 мкм (метартериолы, прекапиллярные сфинктеры) (рис. 9.1).



Рисунок 9.1 – Роль микроциркуляторных нарушений в процессах легочной перфузии у больных ХОБЛ

При анализе базовых микроциркуляторных параметров у обследуемой категории больных оказалось, что исходные параметры показателя микроциркуляции (ПМ) в основной группе и группе сравнения имели достоверные различия в сторону более низких (относительно группы Б) показателей в подгруппах группы А и в группе А и Б исходные значений ПМ статистически достоверно отличались от соответствующих подгрупп здоровых лиц (см. табл. 9.1). Приведенные данные могут свидетельствовать о более низкой эффективности микроциркуляторных процессов у больных пылевым вариантом заболевания. При изучении ПМ в динамике в группе А оказалось, что традиционное медикаментозное лечение не оказывало достоверного влияния на величину данного показателя.

Таблица 9.1 – Показатели микроциркуляции у больных ХОБЛ на этапах наблюдения и у здоровых (M±m)

Этапы наблюдения	Группа А				Группа Б			
	1а (n=45)	2а (n=44)	3а (n=43)	4а (n=40)	1б (n=44)	2б (n=42)	3б (n=43)	4б (n=40)
ПМ (перф. ед.)								
I	3,8±0,02**	3,7±0,02**	3,8±0,05**	5,1±	4,3±0,08 ^{147**}	4,4±0,03 ^{258**}	4,3±0,09 ^{369**}	4,9±
II	3,8±0,09**	3,8±0,03**	3,9±0,04**	0,03	4,3±0,02 ^{147**}	4,5±0,03 ^{258**}	4,4±0,02 ^{369**}	0,05
III	3,7±0,01**	3,9±0,06** ●	4,4±0,07 ^{11 12**} ●▲		4,3±0,02 ^{14**}	4,5±0,04 ^{258**}	4,8±0,05 ³⁶⁹ ●▲	
ИЭМ (от. ед.)								
I	1,40±0,02**	1,40±0,01**	1,39±0,08**	1,65±	1,49±0,04 ^{147**}	1,50±0,06 ^{258**}	1,50±0,03 ^{369**}	1,69
II	1,41±0,05**	1,41±0,03**	1,44±0,04 ^{11 12**} △	0,03	1,50±0,06 ^{147**}	1,52±0,05 ^{258**}	1,56±0,01 ^{369**} △	±0,04*
III	1,40±0,04**	1,42±0,06 ^{10**} ●	1,50±0,02 ^{11 12**} ●▲		1,51±0,07 ^{14**}	1,53±0,02 ^{258**}	1,60±0,04 ^{369**} ●▲	
РК								
I	238,8±7,2**	237,2±7,8**	237,5±7,2**	268,3±	254,5±7,1 ^{147**}	255,1±6,6 ^{258**}	255,0±6,3 ^{369**}	277,1
II	239,0±7,5**	239,9±8,0**	245,9±7,0 ^{11 12**} △	7,5	358,6±6,8 ^{147**}	261,8±6,5 ^{258**} △	265,4±6,7 ^{369**} △	±6,1*
III	240,1±7,9**	243,1±7,7 ^{10**} ●▲	250,3±7,9 ^{11 12**} ●▲		261,2±6,0 ^{147**} ●▲	263,3±7,2 ^{258**} ▲	268,2±6,1 ^{369**} ●▲	

Примечания: 1) Этапы наблюдения: I – исходно, II – через 6 месяцев, III – через 3 года; 2) ¹ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 1б статистически достоверны; ² – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 2б статистически достоверны; ³ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 3б статистически достоверны; ⁴ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 1б статистически достоверны; ⁵ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 2б статистически достоверны; ⁶ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 3б статистически достоверны; ⁷ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 1б статистически достоверны; ⁸ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 2б статистически достоверны; ⁹ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 3б статистически достоверны; ¹⁰ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 2а статистически достоверны; ¹¹ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 3а статистически достоверны; ¹² – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 3а статистически достоверны; * – различия между аналогичными показателями в подгруппах здоровых (4а и 4б) статистически достоверны; ** – различия между аналогичными показателями у больных и здоровых в каждой из групп (А и Б) статистически достоверны; △ – различия между аналогичными показателями на I и II этапах исследования статистически достоверны; ● – различия между аналогичными показателями на I и III этапах исследования статистически достоверны; ▲ – различия между аналогичными показателями на II и III этапах исследования статистически достоверны.

Напротив, в подгруппе 2а имела место тенденция его роста, а в подгруппе 3а – статистически достоверное увеличение. В группе Б исходные значения ПМ были достоверно выше, чем в группе А. В подгруппах 1б и 2б динамики показателя не было. А в подгруппе 3б отмечено статистически значимое увеличение, превышающее не только исходную величины ПМ, но и аналогичную в подгруппе 3а.

Исходные величины индекса эффективности микроциркуляции (ИЭМ) у больных были достоверно ниже, чем в контроле (см. табл. 9.1). При этом наиболее низкие значения имели место в подгруппах группы А. Если в подгруппе 1а динамики величины показателя не наблюдалось вообще, то в подгруппе 2а имела место тенденция роста, а в подгруппе 3а достоверное увеличение ИЭМ, но так и не достигшее на финальном этапе исследования аналогичного значения у здоровых. Аналогичная динамика имела место и у представителей подгрупп группы Б. Следует отметить, что в подгруппе 3б несмотря на достоверность увеличения показателя, его значения на этапе 3 не достигли уровня контрольной подгруппы 4б.

Важным показателем является показатель резерва кровотока (РК), поскольку он демонстрирует резервные возможности организма в целом респираторного аппарата и состояния микроциркуляторного русла малого круга кровообращения – в частности. Исходные величины в подгруппах группы А были не только достоверно ниже контрольных значений в подгруппе 4а, но и аналогичных значений данного показателя в подгруппах группы сравнения (1б-3б). Следует отметить, что в подгруппе 1а на фоне лечения имела место тенденция увеличения РК, в подгруппе 2а достоверный рост, но только начиная со 3-го этапа наблюдения и достоверный и наиболее весомый прирост показателя в подгруппе 3а, но в отличие от предыдущей подгруппы, начиная с этапа 2.

На основании приведенных данных можно считать, что традиционное базисное медикаментозное лечение в лице пролонгированного β_2 -агониста и ингаляционного ГКГ, не оказывали какого-либо влияния на параметры

микроциркуляторного русла даже при продолжительном периоде наблюдения. ГБО как компонент лечебной программы в подгруппе 2а начинала проявлять свое позитивное влияние только начиная с 3-го этапа. В отличие от ГБО, комплексное лечение с включением ГГТ позволило не только проявить позитивные микроциркуляторные сдвиги более интенсивно, но, что очень важно, наиболее рано. К тому же, полученные данные указывают на возможность активно воздействовать на сосудистый компонент, что, по нашему мнению, благоприятно влияет не только на капиллярный кровоток, но и тонус артерий среднего и частично крупного калибра. При анализе влияния 3-х режимов терапии у представителей группы Б оказалось, что величина РК была выше, чем в подгруппах группы А, т.е., что у больных ХОБЛ без пылевого компонента, микроциркуляторные процессы не столь критично нарушены, как у пациентов группы А. В этой связи реверсия РК наблюдалась даже в подгруппе 1б, в большей степени в подгруппе 2б и максимально – в подгруппе 3б. Кроме того, у представителей группы Б удалось продемонстрировать большую реверсивную способность лечебных мероприятий, чем при пылевом варианте заболевания, что указывает на большие обратимые возможности именно у лиц с непылевой ХОБЛ.

Наиболее важным моментом является анализ частоты типов нарушения микроциркуляторных процессов, что представлено в таблице 9.2. Как оказалось, обе подгруппы условно здоровых людей имели 100% нормоемический тип кривой. Среди представителей группы А наиболее частыми вариантами являлись спастический и застойно-стазический. Только приблизительно $\frac{1}{4}$ пациентов в каждой из подгрупп группы А имел место нормоемический вариант. Следует отметить, что застойно-стазический тип у больных непылевой ХОБЛ имел место достоверно реже, чем у лиц с пылевой ХОБЛ, что, по нашему мнению, отражает определенную патологическую стадийность у такой категории больных.

Таблица 9.2 – Частота типов нарушений микроциркуляции у больных ХОБЛ на этапах наблюдения и у здоровых (абс., %)

Этапы наблю дения	Группа А				Группа Б			
	1а (n=45) (n=43) (n=40)	2а (n=44) (n=43) (n=41)	3а (n=43) (n=43) (n=42)	4а (n=40)	1б (n=44) (n=43) (n=41)	2б (n=42) (n=42) (n=41)	3б (n=43) (n=43) (n=42)	4б (n=40)
Нормоемический тип								
I	10(22,2%)*	10(22,7%)*	9(20,9%)*	40(100%)	15(34,1%) ^{147*}	14(33,3%) ^{258*}	15(34,9%) ^{369*}	40(100%)
II	10(23,3%)	11(25,6%)	12(27,9%) ^Δ		15(34,9%) ¹⁴⁷	15(35,7%) ²⁵⁸	17(39,5%) ^{369Δ}	
III	9(22,5%)	12(29,3%) ^{10●}	15(35,7%) ^{11 12●▲}		13(31,7%) ^{147●}	16(39,0%) ^{25●}	19(45,2%) ^{369●▲}	
Спастический тип								
I	18(40,0%)	17(38,6%)	18(41,8%)	-	22(50,0%) ¹⁴⁷	21(50,0%) ²⁵⁸	22(51,1%) ³⁶⁹	-
II	18(41,8%)	16(37,2%) ¹⁰	20(46,5%) ^{11 12}		23(53,5%) ¹⁴⁷	21(50,0%) ²⁵⁸	20(46,5%) ^{36Δ}	
III	17(39,5%)	15(36,6%) ^{10●}	21(50,0%) ^{11 12}		23(56,1%) ¹⁴⁷	19(46,3%) ^{258●▲}	20(47,6%) ³⁶	
Застойно-стазический тип								
I	17(37,8%)	17(38,6%)	16(37,2%)	-	7(15,9%) ¹⁴⁷	7(16,7%) ²⁵⁸	6(13,9%) ³⁶⁹	-
II	15(34,9%) ^Δ	16(37,2%)	11(25,6%) ^{11 12Δ}		5(11,6%) ^{147Δ}	6(14,3%) ²⁵⁸	6(13,9%) ³⁶⁹	
III	14(35,0%) [●]	14(34,1%) ^{●▲}	6(14,3%) ^{11 12●▲}		5(12,2%) ^{147●}	6(14,6%) ²⁵⁸	3(7,1%) ^{369●▲}	

Примечания:

1) В каждой ячейке таблицы представлены абсолютные цифры и % по отношению к количеству больных на каждом этапе исследования;

2) Этапы наблюдения: I – исходно, II – через 6 месяцев, III- через 3 года;

3) ¹ - различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 1б статистически достоверны; ² – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 2б статистически достоверны; ³ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 3б статистически достоверны; ⁴ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 1б статистически достоверны; ⁵ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 2б статистически достоверны;

Продолжение примечания к таблице 9.2:

⁶ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 3б статистически достоверны; ⁷ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 1б статистически достоверны; ⁸ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 2б статистически достоверны; ⁹ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 3б статистически достоверны; ¹⁰ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 2а статистически достоверны; ¹¹ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 3а статистически достоверны; ¹² – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 3а статистически достоверны; * - различия между аналогичными показателями у больных и здоровых в каждой из групп (А и Б) статистически достоверны; △ - различия между аналогичными показателями на I и II этапах исследования статистически достоверны; ● - различия между аналогичными показателями на I и III этапах исследования статистически достоверны; ▲ - различия между аналогичными показателями на II и III этапах исследования статистически достоверны.

Следовательно, микроциркуляторные нарушения при пылевой ХОБЛ имели не только более частый, но и наиболее худший вариант микроциркуляторных нарушений, чем при непылевой ХОБЛ. При исследовании частоты типов в динамике оказалось, что в подгруппе 1а в основном прослеживается тенденция негативной динамики в виде уменьшения частоты нормоемического варианта и транслокации его у больных в следующую стадию – спастическую, а в лиц этим типов – еще более худшую – застойно-стазическую. Лечение в подгруппе 2а способствовало в основном процессам удержания частоты типов на прежнем уровне с медленным снижением застойно-стазического варианта. Наибольший сосудистый эффект был продемонстрирован при использовании ГГТ, причем эффект в подгруппе 3б был несравненно более значимым, чем в подгруппе 3а. Между тем, даже при неблагоприятном пылевом варианте ХОБЛ в подгруппе 3а наблюдалась существенное перераспределение (реклассификация) пациентов между типами микроциркуляторных нарушений. Так, отмечается достоверное увеличение численности нормоемического типа и спастического типов за счет уменьшения застойно-стазического. При этом частота этого типа в подгруппе 3а троекратно снизилась по сравнению с исходной величиной. У представителей группы Б динамика реклассификации была более интенсивная. Так в подгруппе 2а на фоне традиционного лечения с ГБО отмечена тенденция сокращения частоты спастического и застойно-стазического типов за счет транслокации больных в нормоемический вариант. В подгруппе 3б подобная направленность изменений носила еще более выраженный характер, причем это прослеживается не только при сравнении показателей внутри данной группы на разных этапах наблюдения, но и при сравнении с аналогичными величинами у представителей подгруппы 3а.

Уменьшение содержания в альвеолярном воздухе кислорода и увеличение содержания в нем углекислого газа приводят к повышению тонуса мелких артерий и артериол легких, что известно как рефлекс Эйлера-Лильестранда. Если изменения состава альвеолярного воздуха возникают в

небольшом участке легочной ткани, то наблюдается местная вазоконстрикция. В нормальных условиях данный рефлекс обеспечивает приспособление лёгочного кровотока к интенсивности вентиляции лёгких [8]. Если альвеолярная гиповентиляция развивается в обширных отделах лёгких или в целом лёгком, то наступает генерализованное повышение тонуса мелких лёгочных артериальных сосудов, развивается лёгочная артериальная гипертензия. Изменения микроциркуляторного русла лёгких при обструктивном синдроме проявляется в виде сдавления и запустевания артериол и капилляров вследствие эмфиземы и фиброза; редукции капиллярной сети, истинной и обусловленной набуханием эндотелия, либо утолщением стенок за счет фиброза; васкулитов с пролиферацией интимы, сужением и облитерацией просвета; множественных микротромбозов. Мелкие артерии и артериолы приобретают усиленный эластический каркас, гипертрофируется мышечный слой, появляются так называемые артерии замыкающего типа, всегда свидетельствующие о лёгочной гипертензии [2-3]. Вены не гипертрофируются, наблюдается их расширение и дистония веноулярного отдела; развивается склероз и запустевание лимфатических терминалов. В интима ветвей второго и третьего порядка развиваются атеросклеротические процессы, являющиеся характерным признаком лёгочной гипертензии. Лёгочный ствол постепенно расширяется. Все эти изменения способствуют возрастанию сосудистого сопротивления и повышению давления в системе лёгочной артерии; они ведут к закономерной гипертрофии миокарда правого желудочка с постепенным истощением его энергетических возможностей и формированию лёгочного сердца. Большое значение в увеличении сопротивления кровотоку в лёгких и нарастании лёгочной гипертензии приобретают гемореологические нарушения: компенсаторный эритроцитоз, полицитемия, повышение вязкости крови на фоне артериальной гипоксемии часто сочетаются со структурными и функциональными изменениями тромбоцитов и эритроцитов. Наблюдаются набухание и дегрануляция тромбоцитов с высвобождением биологически

активных (вазоактивных) веществ, способствующих повышению давления в малом круге кровообращения. Уменьшается количество нормальных дискоцитов, преобладают деэнергизированные формы эритроцитов с высоким содержанием холестерина на мембране, нарушается их деформируемость. Нарастают процессы агрегации тромбоцитов и эритроцитов; наряду с изменениями плазменных факторов гемостаза они становятся активными участниками развития ДВС-синдрома при дыхательной недостаточности и лёгочном сердце. Нарушается кислородотранспортная функция крови, в результате чего еще более возрастает гипоксия. При повторных обострениях бронхолегочной инфекции прогрессируют нарушения аэрогематического барьера с отёком эндотелия капилляров, изменением проницаемости, развитием периваскулярного фиброза и формированием синдрома капиллярно трофической недостаточности. Еще одним фактором, способствующим повышению давления в системе лёгочной артерии, является развитие бронхопульмональных анастомозов, возрастание внутрилегочного шунтирования. Установлена важнейшая роль эндотелия лёгочных сосудов в изменениях легочного кровообращения [67]. Микрососудистое русло является местом, где в конечном счете реализуется транспортная функция сердечно-сосудистой системы и обеспечивается транскапиллярный обмен, создающий необходимый для жизни гомеостаз. Микроциркуляция обеспечивает доставку клеткам кислорода, энергетических и пластических субстратов, биологически активных веществ (гормонов, медиаторов, антител) и удаление из тканей продуктов метаболизма. Микроциркуляция – это зона формирования информационной обратной связи и зона реализации управляющих эффектов. Таким образом, знание состояния микроциркуляции у данного конкретного пациента представляется очень важным при широком спектре общей патологии, в том числе ХОБЛ. Важным представляется контроль за мониторингом лечения при патологии, проявляющейся микроциркуляторными нарушениями. У больных ХОБЛ увеличена воздушнонаполненность лёгких. При этом сосуды лёгких удлиняются, их

поперечное сечение уменьшается, что приводит к росту сосудистого сопротивления, тогда как при спадении лёгких (при эмфиземе) мелкие сосуды становятся извитыми, что также способствует увеличению их сопротивлению. Появляются признаки нарушения микроциркуляции и гемодинамики.

9.2. Изменений морфометрических параметров эритроцитов у больных пылевой ХОБЛ, ассоциированной с дислипидемией

Альвеолярная гипоксия и её следствие – гипоксемия – нарастают с увеличением тяжести ХОБЛ [321]. Несоответствие вентиляции и микроциркуляции и/или перфузии, следующие из прогрессирующего обратимого или не обратимого ограничения воздушного потока, и эмфизема – ключевые причины гипоксии при ХОБЛ. Некоррегированная хроническая гипоксемия ассоциируется с развитием неблагоприятных осложнений включая лёгочную гипертензию, вторичную полицитемию, системное воспаление атрофию и дисфункцию скелетной мускулатуры.

В эритроцитах крови больных ХОБЛ зафиксировано существенное снижение активности глутатионпероксидазы при незначительном уменьшении активности супероксиддисмутазы и каталазы, а в цельной крови – снижение восстановленного глутатиона [91]. Другие авторы указывают на снижение активности всех ключевых ферментов антиоксидантной защиты в эритроцитах крови больных ХОБЛ [140; 215].

Исследования периферической крови у больных ХОБЛ показали наличие эритроцитоза, тяжесть которого увеличивалась в зависимости от нарастания тяжести респираторных нарушений. Так, у больных со среднетяжелым течением ХОБЛ наблюдалось увеличение активности супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, метгемоглобинредуктазы, уровня, восстановленного глутатиона [52]. В то же время у больных тяжелой стадии ХОБЛ в эритроцитах наблюдалось снижение активности антиоксидантных ферментов, метгемоглобинредуктазы, уровня,

восстановленного глутатиона, при увеличении концентрации метгемоглобина и мембраносвязанного гемоглобина. Кроме того, в эритроцитах крови больных тяжелой стадии ХОБЛ снижался уровень витамина Е при увеличении содержания малонового диальдегида, уменьшался индекс фильтруемости эритроцитов. Считается, что окислительный стресс, индуцированный системным воспалением, вызывает зависимое от тяжести ХОБЛ нарушение реологических свойств эритроцитов и формирование перекисно-модифицированной мембраны эритроцитов, что приводит к снижению активности мембраносвязанных ферментов и нарушению барьерной функции мембраны [273].

Снижение активности ферментов обмена глутатиона и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в эритроцитах крови больных ХОБЛ как средней, так и тяжелой степени свидетельствует об ограничении газотранспортных функций красных клеток и снижении кислородной емкости [310].

В контексте изменений морфометрических параметры эритроцитов, был проведен анализ их размеров и объема у представителей пылевой и непылевой ХОБЛ. Как оказалось, у больных пылевым вариантом размеры клеток были достоверно больше не только по сравнению с контрольной группой здоровых, но и среднего размера эритроцитов при непылевой ХОБЛ (табл. 9.3). Если традиционное лечение и лечение с ГБО не оказывало влияния на величину данного параметра, то на фоне ГГТ отмечен достоверный регресс данного параметра. Но даже при такой реверсии величина эритроцитов не была равна аналогичной у практически здоровых людей.

Размеры клеток у больных непылевой ХОБЛ также достоверно превышали нормативные значения, но были меньше, чем при ХОБЛ пылевой этиологии.

Таблица 9.3 – Средний объем эритроцитов больных ХОБЛ на этапах наблюдения и у здоровых ($M \pm m$, fL)

Этапы наблюдения	Группа А				Группа Б			
	1а (n=45)	2а (n=44)	3а (n=43)	4а (n=40)	1б (n=44)	2б (n=42)	3б (n=43)	4б (n=40)
I	106,8±0,21**	106,5±0,09**	106,1±0,13**	98,0±	104,8±0,22 ^{147**}	105,0±0,19**	105,2±0,24**	100,4±
II	107,2±0,12**	106,3±0,12**	104,0±0,34 ^{910**} △	0,59	104,6±0,25 ^{14**}	104,3±0,11 ^{25**}	103,7±0,20 ^{36**} △	0,37*
III	108,9±0,18**●	105,1±0,19 ^{8**}	102,2±0,18 ^{910**} ●		105,0±0,12 ^{17**}	103,0±0,16 ^{25**} ●	101,3±0,23 ³⁶ ●	

Примечания:

1) этапы наблюдения: I – исходно, II – через 6 месяцев, III – через 3 года; 2)¹ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 1б статистически достоверны; ² – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 2б статистически достоверны; ³ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 3б статистически достоверны; ⁴ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 1б статистически достоверны; ⁵ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 2б статистически достоверны; ⁶ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 3б статистически достоверны; ⁷ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 1б статистически достоверны; ⁸ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 2а статистически достоверны; ⁹ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 3а статистически достоверны; ¹⁰ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 3а статистически достоверны; * – различия между аналогичными показателями в подгруппах здоровых (4а и 4б) статистически достоверны; ** – различия между аналогичными показателями у больных и здоровых в каждой из групп (А и Б) статистически достоверны; △ – различия между аналогичными показателями на I и II этапах исследования статистически достоверны; ● – различия между аналогичными показателями на I и III этапах исследования статистически достоверны; ▲ – различия между аналогичными показателями на II и III этапах исследования статистически достоверны.

Терапия в подгруппе 1б не влияла на величину исследуемого показателя. Лечение в подгруппе 2б способствовало появлению тенденции уменьшения размеров клеток, а терапия с ГГТ приводила к достоверному уменьшению размеров эритроцитов до уровня, соответствующего здоровым в подгруппе 4б.

Второй проанализированный параметр касался среднего диаметра эритроцитов. Как оказалось, размеры эритроцитов у больных с пылевой ХОБЛ были статистически достоверно больше размеров клеток при безпылевом варианте, из чего следует, что более тяжелое и скоротечное течение заболевания при пылевой форме приводит быстрее и интенсивнее к гипоксии, следствием чего и является макроцитоз (табл. 9.4).

При более благоприятном течении не пылевой ХОБЛ и менее интенсивной дыхательной недостаточности, размеры клеток также достоверно больше, чем у здоровых, но меньше, чем при ее пылевой форме.

При исследовании в динамике оказалось, что в подгруппе 1а размеры форменных элементов продолжали увеличиваться. В подгруппе 2а, напротив, имела место тенденция их уменьшения, причем более интенсивно размеры эритроцитов уменьшались в подгруппе 3а. Но даже на финальном этапе исследования размеры клеток были достоверно больше, чем в контрольной подгруппе 4а.

В подгруппах группы Б направленность изменений была аналогичной группе А, однако интенсивность уменьшения диаметра клеток была более выраженной, благодаря чему, у больных на фоне ГГТ уже на 2-м этапе их параметры соответствовали аналогичным параметрам здоровым лиц. Таким образом, ГГТ как компонент комплексной лечебной программы позволила частично восстановить размеры клеток уменьшив их размеры и диаметр.

Таблица 9.4 – Средний диаметр эритроцитов периферической крови у больных ХОБЛ на этапах наблюдения и у здоровых, (M±m, мкм)

Этапы наблюдения	Группа А				Группа Б			
	1а (n=45)	2а (n=44)	3а (n=43)	4а (n=40)	1б (n=44)	2б (n=42)	3б (n=43)	4б (n=40)
І	8,3±0,02**	8,4±0,04**	8,4±0,06**	6,9±0,03	6,8±0,02 ^{147**}	6,8±0,05 ^{258**}	6,8±0,02 ^{369**}	6,3±0,02*
ІІ	8,5±0,02**	8,3±0,04**	7,8±0,05 ^{11 12**} △		6,8±0,01 ^{147**}	6,7±0,02 ^{258**}	6,3±0,03 ³⁶⁹ △	
ІІІ	8,7±0,01** ●	8,0±0,05 ^{10**}	7,3±0,02 ^{11 12} ●▲		7,0±0,03 ^{14**}	6,7±0,09 ^{258**}	6,2±0,03 ³⁶⁹ ●	

Примечания:

1) этапы наблюдения: І – исходно, ІІ – через 6 месяцев, ІІІ – через 3 года; 2) ¹ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 1б статистически достоверны; ² – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 2б статистически достоверны; ³ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 3б статистически достоверны; ⁴ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 1б статистически достоверны; ⁵ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 2б статистически достоверны; ⁶ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 3б статистически достоверны; ⁷ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 1б статистически достоверны; ⁸ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 2б статистически достоверны; ⁹ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 3б статистически достоверны; ¹⁰ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 2а статистически достоверны; ¹¹ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 3а статистически достоверны; ¹² – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 3а статистически достоверны; * – различия между аналогичными показателями в подгруппах здоровых (4а и 4б) статистически достоверны; ** – различия между аналогичными показателями у больных и здоровых в каждой из групп (А и Б) статистически достоверны; △ – различия между аналогичными показателями на І и ІІ этапах исследования статистически достоверны; ● – различия между аналогичными показателями на І и ІІІ этапах исследования статистически достоверны; ▲ – различия между аналогичными показателями на ІІ и ІІІ этапах исследования статистически достоверны.

ГЛАВА 10**ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И ФАГОЦИТАРНЫЕ НАРУШЕНИЯ
У БОЛЬНЫХ ПЫЛЕВОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ
БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ****10.1 Иммунологические нарушения у больных пылевой ХОБЛ,
ассоциированной с дислипидемией**

Известно, что нарушения иммунной системы являются одним из основных механизмов развития системных воспалительных реакций [170]. Системный подход к оценке иммунитета позволяет определить место и значение в патогенезе ХОБЛ нарушений иммунной защиты [34]. Цитокины обеспечивают взаимодействие всех иммунокомпетентных механизмов, и от их иммунорегулирующей роли зависят все эффекторные функции иммунного и во многом аутоиммунного, антимуtagenного и антител продуцирующего ответа [86]. Во многом это связано с тем, что цитокины активируют действие макрофагов, естественных киллеров, подавляют избыточную гиперчувствительность, индуцируют дифференцировку и репродукцию клеток иммунной защиты [89]. Вследствие срыва регуляторных механизмов системный воспалительный процесс прогрессирует даже в ситуации, когда воздействие иницирующих факторов (угольной пыли, микроорганизмов) уже прекращено. Именно системное воспаление является активатором формирования аутоиммунных реакций практически на всех этапах процесса аутоиммунизации. В ответ на длительное (10-15 и более лет) вдыхание угольно-породной пыли различной дисперсности, состава и концентрации при патологической реактивности у некоторых работников возникают профессиональные заболевания органов дыхания. Попадая в бронхи и лёгкие, угольная пыль осаждаётся, вызывая развитие абактериального/асептического воспаления [123], а со временем индуцирует вызывает аутоиммунные реакции, направленные против респираторных органов с

измененной / извращенной антигенной реакцией, что представлено на рисунке 10.1.



Рисунок 10.1 - Схема последовательности патогенетических механизмов аутоиммунизации

Показано, что с течением времени присутствие и увеличение количества импрегнированных частичек пыли приводит к появлению антител, направленных уже не только против бронхолёгочного аппарата (ацинусов, альвеолярного эндотелия, эпителия бронхов), но и иных висцеральных органов, что и позволяет рассматривать хроническую пылевую болезнь в контексте аутоиммунного заболевания с вовлечением висцеральных органов (почек, селезенки, тимуса) [100].

Многочисленные исследования свидетельствуют о важной роли в патогенезе пылевой бронхолегочной патологии иммунологических механизмов [104; 155; 156]. При нарушении гомеостаза одной из первых реагирует иммунокомпетентная система. Первичные механизмы очищения органов дыхания от пылевых частиц связаны с моноцитарно-макрофагальной системой клеток как передней линией иммунной защиты.

Образование активных форм кислорода с развитием в кониофагах энергодефицитного состояния и внутриклеточной гипоксии приводит к ослаблению функции киллинга и деструкции со стороны фагоцитирующих клеток при одновременном снижении гуморальных факторов защиты. Накопление метаболитических продуктов распада клеток является мощным антигенным стимулом, определяющим аутоиммунные механизмы.

Поддержанию хронического воспаления в дыхательных путях при пылевой ХОБЛ способствуют нарушения местной и общей иммунореактивности, вызванные действием повреждающих факторов и индуцированного ими оксидативного стресса [316]. В качестве методов иммунологического мониторинга могут рассматриваться растворимые формы мембранных антигенов клеток иммунной системы, которые являются важными участниками межклеточных взаимодействий и обладают иммунорегуляторными свойствами.

Представление о ХОБЛ как о воспалении с аутоиммунным компонентом открывает новые перспективы не только для изучения патогенеза этого заболевания, но и для поиска новых подходов к лечению. Цитотоксические

CD8⁺ лимфоциты – это подгруппа клеток, которые убивают инфицированные или поврежденные клетки. Было показано, что они также участвуют в генезе эмфиземы легких у больных ХОБЛ. Если у курильщиков с нормальной функцией внешнего дыхания в легочной паренхиме преобладают нейтрофилы, то при наличии эмфиземы наблюдается увеличение Т-клеток (CD3⁺ и CD8⁺) [88]. При эмфиземе лёгких количество CD8⁺ клеток коррелирует с выраженностью тканевого повреждения, и их накопление продолжается даже после прекращения курения, т.е. речь идет о индукции системной аутоиммунной воспалительной реакции [34]. Тонкая взаимосвязь между регуляторными CD4⁺ клетками и цитотоксическими CD8⁺ клетками может быть нарушена при воспалительных, аутоиммунных и других патологических процессах, характеризующих более отдаленные стадии ХОБЛ [104].

Воздействие промышленной пыли может усугубляться другими неблагоприятными производственными факторами: физико-химическими особенностями пыли, нагревающим и влажным микроклиматом, тяжелым физическим трудом, неблагоприятными факторами внешней среды (гелеометеофакторы), а также возрастом, длительностью и интенсивностью курения, которое потенцирует воздействие промышленных газов, аэрозолей и пыли, инфекциями, генетической предрасположенностью, в том числе дефицитом α 1-антитрипсина [170].

При анализе результатов изучения иммунных показателей в группах больных профессиональной ХОБЛ наблюдалось снижение относительного количества CD3⁺лимфоцитов до 36,5%; снижение относительного количества CD4⁺лимфоцитов до 30,1%, увеличение относительного количества CD16⁺ лимфоцитов до 65%, относительного количества маркеров CD25⁺, несущих рецепторы к IL-2 до 42,9% [155; 221; 224].

При профессиональной ХОБЛ отмечается снижение CD3⁺лимфоцитов, CD4⁺лимфоцитов, соотношения CD4⁺/CD8⁺лимфоцитов и относительного повышения CD8⁺лимфоцитов, активацией TNF α и интерлейкина 1 β . При обследовании больных с профессиональной ХОБЛ и пневмокониозом

установлено, что независимо от той или иной нозологической формы пылевой патологии легких, концентрация интерлейкина 8 достоверно превышает уровень контрольной группы, что обеспечивает максимальное скопление нейтрофилов в месте контакта промышленных аэрозолей со слизистой дыхательных путей [187; 188]. Стимуляция избыточной продукции этого цитокина у работающих в условиях воздействия промышленных фиброгенных аэрозолей провоцирует инфильтрацию тканей нейтрофилами и дополнительное повреждение тканей ферментами.

В процессе формирования ХОБЛ респираторная инфекция не является основной причиной возникновения заболевания. Первоначально под воздействием аэроирритантов происходят последовательные и тесно взаимосвязанные структурные изменения воздухоносных путей, легочной ткани, микроциркуляторного русла, нарушаются реологические свойства бронхиального секрета. Происходит перестройка эпителия и гиперплазия слизеобразующих элементов дыхательных путей, что приводит к нарушению мукоцилиарного клиренса, снижается естественная неспецифическая резистентность и создаются благоприятные условия для адгезии и колонизации бактериальных возбудителей. Хронизация воспалительного процесса при ХОБЛ, частые рецидивы, резистентность к лечению в значительной степени обусловлена нарушениями иммунорегуляции, а именно: угнетением хелперно-индукторного звена иммунитета, фагоцитарной активности нейтрофилов и альвеолярных макрофагов, снижением уровня иммуноглобулинов, интерферона, лизоцима, лактоферрина.

При разрушении нейтрофилов выделяется большое количество протеаз. Очевидно, что антипротеолитическая система (α 1-антитрипсин, тканевые ингибиторы протеаз TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3) не может противостоять увеличивающейся концентрации и активности протеолитических ферментов: наблюдается аутолиз межальвеолярных перегородок и разрушение эластического каркаса легких [348]. С одной стороны, это приводит к развитию центриацинарной эмфиземы, а, с другой, к изменению

иммуногенности ткани легких и приобретению ею антигенных свойств с последующим запуском комплекса аутоиммунных механизмов.

В таблице 10.1 представлены основные показатели иммунограммы больных и здоровых. Абсолютное содержание Т-лимфоцитов в периферической крови больных пылевой ХОБЛ было статистически достоверно ниже, чем у лиц с беспылевым вариантом заболевания. При этом, уровень CD3+ в группе А был достоверно ниже, чем в группе контроля. Если различия между содержанием CD3+ у больных и здоровых в подгруппах группы А равнялась в среднем $0,6 \times 10^9/\text{л}$, то в подгруппах группы Б, такая разница составила $0,5 \times 10^9/\text{л}$. При анализе в динамике наблюдения оказалось, что в подгруппе 1а наблюдался постепенный статистически значимый регресс CD3+. Менее выраженное тенденционное угнетение продукции Т-лимфоцитов имела место в подгруппе 2а. В подгруппе 3а, напротив, первоначальная тенденция роста на этапе 3 сменилась достоверным увеличением численности Т-лимфоцитов. В подгруппе 1б имело место также, как и в подгруппе 1а, угнетение лимфоцитарного ростка, хотя и не столь выраженное. В подгруппе 2б динамика уровня лимфоцитов отсутствовала. А в подгруппе 3б имел место рост, причем лишь тенденционный в сравнении с подгруппой 3а.

Хелперная активность лимфоцитов исходно пребывала в состоянии угнетения, причем в большей степени это характерно для группы А. При исследовании в динамике оказалось, что в подгруппе 1а хелперная функция продолжала ухудшаться, в подгруппе 2а она была без изменения, а в подгруппе 3а активировалась, однако не сразу, а лишь к 3-му этапу наблюдения. Изменения в подгруппах групп Б имели сходные, хотя и не столь интенсивные изменения.

Таблица 10.1 – Динамика показателей иммунограммы крови у больных ХОБЛ на этапах наблюдения и у здоровых, (M±m, мкм)

	Группа А				Группа Б			
	1а (n=45)	2а (n=44)	3а (n=43)	4а (n=40)	1б (n=44)	2б (n=42)	3б (n=43)	4б (n=40)
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Т-лимфоциты CD3+ (10 ⁹ /л)	1,8±0,03** 1,7±0,02** 1,4±0,01** ●▲	1,9±0,03** 1,8±0,04** 1,7±0,04 ^{10**} ●	1,9±0,02** 2,0±0,03 ^{11 12**} 2,4±0,01 ^{11 12} ●▲	2,5± 0,03	2,1±0,03 ^{147**} 2,0±0,04 ^{14**} 1,9±0,02 ^{147**} ▲●	2,1±0,02 ^{258**} 2,1±0,01 ^{258**} 2,1±0,05 ^{258**}	2,2±0,02 ^{369**} 2,3±0,03 ^{369**} 2,5±0,04 ^{36**} ●▲	2,7± 0,04*
Т-хелперы CD4+ (10 ⁹ /л)	0,55±0,01** 0,53±0,02** △ 0,50±0,03** ●▲	0,55±0,04** 0,54±0,02** △ 0,54±0,02 ^{10**}	0,56±0,01** 0,57±0,02 ^{11 12**} 0,61±0,09 ^{11 12**} ●▲	0,69± 0,02	0,59±0,03 ^{147**} 0,55±0,04 ^{7**} △ 0,54±0,02 ^{17**} ●	0,60±0,01 ^{258**} 0,60±0,02 ^{258**} 0,62±0,03 ^{25**} ●▲	0,59±0,02 ^{369**} 0,62±0,04 ^{369**} △ 0,64±0,02 ^{369**} ●	0,65± 0,03*
Цитотоксические Т-киллеры CD8+ (10 ⁹ /л)	0,72±0,02** 0,75±0,04** △ 0,76±0,02** ●	0,71±0,01** 0,71±0,01 ^{10**} 0,66±0,03 ^{10**} ●▲	0,72±0,03** 0,65±0,04 ^{11 12**} △ 0,60±0,01 ^{11 12**} ●▲	0,52± 0,02	0,61±0,01 ^{147**} 0,61±0,01 ^{147**} 0,60±0,03 ^{14**}	0,61±0,03 ^{258**} 0,55±0,04 ^{258**} △ 0,54±0,01 ^{258**} ●	0,61±0,03 ^{369**} 0,51±0,04 ^{369**} △ 0,49±0,01 ^{369**} ●▲	0,47± 0,03*
НКТ- лимфоциты CD16+ (10 ⁹ /л)	0,12±0,01** 0,12±0,02** 0,11±0,03**	0,12±0,02** 0,11±0,02** 0,11±0,03**	0,12±0,01** 0,13±0,05 ^{12**} 0,15±0,06 ^{11 12**} ●▲	0,18± 0,01	0,14±0,01 ^{147**} 0,14±0,02 ^{14**} 0,14±0,03 ^{14**}	0,14±0,02 ^{258**} 0,15±0,02 ²⁵⁸ 0,15±0,03 ²⁵	0,14±0,01 ^{369**} 0,15±0,05 ³⁶⁹ 0,16±0,06 ³⁶ ●	0,16± 0,02*
Активирован- ные В лимфоциты CD22+ (10 ⁹ /л)	0,48±0,02** 0,48±0,01** 0,50±0,02** ●▲	0,48±0,01** 0,48±0,02** 0,46±0,06 ^{10**} ●▲	0,48±0,03** 0,46±0,04 ^{11 12**} △ 0,45±0,05 ^{11 **}	0,42± 0,02	0,45±0,02 ^{147**} 0,44±0,01 ^{147**} 0,44±0,02 ^{14**}	0,45±0,01 ^{258**} 0,44±0,02 ^{258**} 0,43±0,06 ^{258**} ●	0,45±0,05 ^{369**} 0,44±0,04 ^{369**} 0,42±0,03 ^{369**} ●▲	0,40± 0,03*

Продолжение таблицы 10.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
ЦИК, у.е.	225,8±0,09** 229,4±0,12** [△] 245,0±0,07**●▲	226,0±0,06** 225,9±0,05 ^{10**} 214,7±0,06 ^{10**} ●▲	226,3±0,07** 220,5±0,04 ^{11 12**} [△] 212,1±0,05 ^{11 12**} ●▲	210,6± 0,08	225,9±0,06** 224,3±0,08 ^{7**} 223,2±0,07 ^{7**} ●	226,0±0,05** 224,0±0,04 ^{28**} 220,0±0,06 ^{28**} ●▲	225,7±0,10** 221,5±0,04 ^{36**} [△] 220,1±0,05 ^{36**} ●▲	218,6± 0,09*

Примечания: 1) В каждой клеточке таблицы с результатами исследования показателей иммунограммы приведены показатели I – исходно, II – через 6 месяцев, III – через 3 года; 2) ¹ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 1б статистически достоверны; ² – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 2б статистически достоверны; ³ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 3б статистически достоверны; ⁴ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 1б статистически достоверны; ⁵ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 2б статистически достоверны; ⁶ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 3б статистически достоверны; ⁷ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 1б статистически достоверны; ⁸ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 2б статистически достоверны; ⁹ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 3б статистически достоверны; ¹⁰ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 2а статистически достоверны; ¹¹ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 3а статистически достоверны; ¹² – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 3а статистически достоверны; * – различия между аналогичными показателями в подгруппах здоровых (4а и 4б) статистически достоверны; ** – различия между аналогичными показателями у больных и здоровых в каждой из групп (А и Б) статистически достоверны; [△] – различия между аналогичными показателями на I и II этапах исследования статистически достоверны; ● – различия между аналогичными показателями на I и III этапах исследования статистически достоверны; ▲ – различия между аналогичными показателями на II и III этапах исследования статистически достоверны.

Касались они преимущественно прогрессивного снижения численности хелперов в подгруппе 1б и 2б (на этапе 3). В подгруппе 3б, напротив, наблюдалась тенденция к активации хелперной функции.

При ХОБЛ преобладающими являются Т-лимфоциты хелперы I типа с фенотипом CD8+. Тс-цитотоксики I типа секретируют интерферон- γ , высвобождают перфорины, способствуют индукции апоптоза пневмоцитов I типа, что приводит к развитию эмфиземы лёгких, фиброзу мелких бронхов [34].

У больных пылевой ХОБЛ наблюдалось увеличение количества CD8+, причем исходные параметры в подгруппах группы А статистически достоверно превосходили не только группу контроля (4а), но и стартовые параметры подгрупп группы Б, что указывает на активацию механизмов цитотоксичности, лежащих в основе повреждения клеток и видоизменении их антигенных свойств. Следует отметить, что при естественном течении заболевания в подгруппе 1а происходило только увеличение данного показателя. В подгруппе 2а, напротив, имела место запоздалая реакция снижения Т-киллеров, а в подгруппе 2а, определялась статистически достоверная регрессия данного показателя. У больных с непылевой ХОБЛ активация хелперной активности была не столь интенсивной, как при пылевом варианте заболевания. При динамическом наблюдении в подгруппе 1б изменений не установлено, в подгруппе 2б установлен статистически достоверный регресс показателя, а в подгруппе 3б – более интенсивное, чем в подгруппе 2б, снижение киллерной активности, причем до уровня здоровых людей (подгруппа 4б).

Исходный уровень CD16+ был сниженным у больных пылевым вариантом заболевания в большей степени, чем у пациентов с непылевым вариантом ХОБЛ. Относительно здоровых содержание CD16+ было статистически достоверно ниже. Лечение у представителей группы А оказывало статистически достоверное воздействие только в подгруппе 3а. Аналогичные изменения были и у представителей подгруппы 3б, при этом,

достоверных отличий на финальном этапе исследования между этими подгруппами установлено не было.

При анализе В-лимфоцитарного ростка, оказалось, что у больных, в отличие от здоровых, имеет место избыточная активация этого ростка, более выраженная в группе А. При анализе динамики уровня CD22+ оказалось, что в подгруппе 1а имеет место достоверное увеличение абсолютного содержания В-лимфоцитов, в подгруппе 2а, напротив, достоверное снижение, более выраженное у представителей подгруппы 3а. На финальном (3-м) этапе исследования величина CD22+ не достигла соответствующих значений в группе контроля (4а). Среди представителей группы А изменения параметров было иным. Так, в подгруппе 1б изменения не установлены, в подгруппе 2б имело место неинтенсивное, но достоверное снижение, более выраженное у пациентов подгруппы 3б. В подгруппе 3б на финальном этапе исследования величина В-лимфоцитов статистически не отличалась от аналогичной у здоровых (4б).

Титр циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) у больных статистически достоверно превышал значения в каждой из групп контроля. При этом, во всех подгруппах больных титр иммунных комплексов достоверно снижался, с максимальной интенсивностью в подгруппах 3а и 3б. При этом, на 3-м этапе исследования значения у больных этих подгрупп статистически не отличались от аналогичных в контрольных группах.

У больных ХОБЛ горнорабочих угольных шахт при исследовании титра аутоантител в реакции пассивной гемагглютинации наблюдалось повышение ко всем исследованным антигенам. Повышение титров аутоантител и снижение фагоцитарной функции нейтрофилов может приводить к повышению в сыворотке крови ЦИК [99]. Это подтверждает развитие системного поражения иммунной системы. В условиях формирования ЦИК при незначительном избытке антигена образуются среднемолекулярные комплексы, которые способны активировать комплемент. Они не фагоцитируются, медленно элиминируются иммунной системой, но имеют

наивысший патогенный потенциал. Уровень среднемолекулярных ЦИК у больных пылевой ХОБЛ шахтерских профессий повышался в сравнении с относительно здоровыми горнорабочими [104].

10.2 Фагоцитарные нарушения у больных пылевой ХОБЛ, ассоциированной с дислипидемией

Роль макрофагов в иммунитете исключительно важна – они обеспечивают фагоцитоз, переработку и представление антигена Т-клеткам, секретируют лизоцим, нейтральные протеазы, кислые гидролазы, аргиназу, многие компоненты комплемента, ингибиторы ферментов (антиактиватор пламиногена, α 2-макроглобулин), транспортные белки (трансферрин, фибронектин, трансбаламин II), нуклеозиды и цитокины (фактор некроза опухоли α , интерлейкины 1, 8, 12).

Пылевым частицам с разным кристаллическим строением и химическими свойствами присущи разные типы взаимодействия с поверхностью фагоцитов, т.е. разная степень цитотоксичности [116]. Однако цитотоксичность пыли – далеко не единственная характеристика ее патогенности. Важное свойство пыли – её агрессивность. Она исходит не только из физико-химического строения пыли. Высокая агрессивность пыли определяется ее высокой цитотоксичностью либо высокой концентрацией. Низкоагрессивные пыли, напротив, характеризуются низкой цитотоксичностью [115]. Высокоцитотоксичные пыли в низкой концентрации могут обладать малофиброгенными свойствами и вызывать хронический пылевой бронхит [144; 220; 340]. Степенью цитотоксичности пыли определяется характер экзогенного выброса активных форм кислорода фагоцитами: при контакте лейкоцита с высокоцитотоксичными пылевыми частицами избыточное образование активных форм кислорода образуется только в результате финального этапа жизни, гипертрофированного кониофага. Этим различием обусловлены разные механизмы удаления осевших в органах дыхания высоко- и низкоцитотоксичных пылевых частиц и

неодинаковая локализация вызываемых ими патологических изменений. Так, низкоцитотоксичные пыли (угольная и др.) удаляются главным образом внутри кониофагов по мукоцилиарному эскалатору респираторного тракта, что приводит к развитию преимущественно обструктивного или не обструктивного бронхита [319].

Важное значение в патогенезе ХОБЛ придается активным формам кислорода, продуцируемым фагоцитирующими клетками [297]. Метаболиты кислорода определяют микробицидный потенциал фагоцитов, и пониженное образование активных форм кислорода может привести к развитию персистирующего воспаления. В связи с этим у больных с хроническими воспалительными заболеваниями легких целесообразно использовать методы лечения, повышающие кислородозависимый метаболизм фагоцитов. К этим методам как раз патогенетически и относятся ГБО и ГГТ.

При анализе собственных данных, характеризующих активность фагоцитарных реакций, оказалось, что у больных, в отличие от здоровых, определяется угнетение теста с нитросинимтетразолом (НСТ-теста) при исходном исследовании (см. табл. 10.2). При этом, более интенсивное угнетение имело место у больных группы А. Следует подчеркнуть, что выраженность депрессии превосходила здоровых людей в 2,5 раза. Если стандартная терапия не оказывала влияния на величину данного показателя, то ГБО, как компонент комплексной лечебной программы, способствовала незначительному, хотя и достоверному (при сравнении между этапами 1 и 3) росту величины НСТ-теста. Рост этого показателя был более интенсивный, хотя и недостаточный по отношению к норме, у представителей подгруппы 3а. На финальном этапе исследования величины НСТ-теста в подгруппе 3а отличалась от подгруппы 4а в 2 раза. В подгруппах группы Б, восстановление величины НСТ-теста проходило более интенсивно, что в первую очередь касается подгруппы 3б. Различия между подгруппой 3а и 3б на 3-м этапе исследования по НСТ-тесту составили 6,4 %. Однако эта величина НСТ-теста так и не достигла значения в подгруппе здоровых.

Исходная величина фагоцитарной активности нейтрофилов (ФАН) через 30 минут (ФАН30) у больных группы А была 3-кратно ниже, чем у здоровых в подгруппе 4а и на фоне лечения в подгруппе 1а не изменялась. В подгруппе 2а величина этого теста достоверно выросла к 3-му этапу исследования. Максимальный прирост ФАН30 был получен в подгруппе 3а. Не смотря на достоверно увеличение данного параметра в этой подгруппе, имели место 2-х кратные различия на 3-м этапе с подгруппой здоровых (4а). В группе Б исходные величины были достоверно выше, чем аналогичные в группе А. Однако, если в подгруппе 1б имело место тенденция увеличения, сменившаяся достоверным ростом в подгруппе 2б, то в подгруппе 3б имел место уже достоверный рост, интенсивность которого прослеживалась в подгруппе 3б.

Исходная величина фагоцитарного числа (ФЧ) через 30 минут (ФЧ30) в группе А была в 2 раза ниже, чем в контроле, а в группе Б – 2,2 раза. При этом, в обеих подгруппах 1а и 1б имелась тенденция роста этого показателя, более выраженная в подгруппе 1б. В подгруппах 2а и 2б такая тенденция сменилась достоверным ростом, причем более высокий показатель имел место в подгруппе 2б, а не 2а. Более активное увеличение имело место при сравнении имело место в подгруппе 3б, а не в подгруппе 3а. Однако, даже на финальном этапе исследования ФЧ30 в подгруппе 3а двукратно, а в подгруппе 3б – в 1,5 раза отличался от подгрупп контроля (4а и 4б соответственно).

Депрессия ФАН через 90 минут (ФАН90) была столь выраженной, что исходный ее уровень у больных группы А был в 2,8 раза меньше, чем в контроле. В группе Б такая разница с контрольной группой составила 2,3 раза. При этом в обеих группах имел место рост этого показателя, причем минимальный в подгруппах 1а и 1б, более выраженный в подгруппах 2а и 2б и максимальный в подгруппах 3а и 3б. Ни в одной из подгрупп не зависимо от варианта ХОБЛ, величины у больных не достигли соответствующих значений у здоровых.

Таблица 10.2 – Фагоцитарные функции нейтрофилов периферической крови у больных ХОБЛ на этапах наблюдения и у здоровых, (M±m)

Этапы	Группа А				Группа Б			
	1а (n=45)	2а (n=44)	3а (n=43)	4а (n=40)	1б (n=44)	2б (n=42)	3б (n=43)	4б (n=40)
НСТ-тест, %								
I	13,8±0,04**	13,7±0,05**	13,7±0,07**	34,9±0,19	18,3±0,09 ^{147**}	18,9±0,06 ^{258**}	18,8±0,08 ^{369**}	31,3±0,13*
II	13,9±0,09**	14,0±0,03**	14,8±0,05**		18,7±0,08 ^{147**}	19,5±0,05 ^{258**}	20,5±0,07 ^{369**} △	
III	13,9±0,08**	15,0±0,02 ^{10**} ●	17,5±0,06 ^{11 12**} ●▲		19,0±0,11 ^{147**}	20,3±0,12 ^{258**} ●	23,9±0,05 ^{369**} ▲	
ФАН 30 мин., %								
I	10,5±0,08**	10,8±0,04**	10,4±0,11**	34,7±0,10	12,4±0,07 ^{147**}	12,5±0,14 ^{258**}	12,3±0,03 ^{369**}	31,5±0,05*
II	10,6±0,01**	11,1±0,02**	12,8±0,06 ^{11**} △		13,0±0,09 ^{14**}	13,9±0,09 ^{25**}	14,6±0,05 ^{369**} △	
III	10,8±0,03**	12,7±0,09 ^{10**} ●	14,7±0,04 ^{11 12**} ●▲		13,8±0,11 ^{17**}	14,9±0,06 ^{25**} ●	17,8±0,09 ^{369**} ▲	
ФЧ 30 у.е.								
I	5,4±0,03**	5,5±0,07**	5,4±0,02**	18,8±0,06	5,9±0,02**	6,0±0,04**	6,0±0,02 ^{9**}	17,1±0,03
II	5,5±0,03**	6,6±0,02**	7,7±0,07 ^{11**}		6,5±0,04 ^{1**}	7,8±0,07 ^{25**}	8,8±0,03 ^{369**} △	
III	5,9±0,02**	7,8±0,06 ^{10**} ●	9,8±0,05 ^{11 12**} ●▲		6,9±0,05 ^{147**}	8,4±0,06 ^{258**} ●	10,9±0,05 ^{369**} ▲	
ФАН 90 мин., %								
I	22,5±0,08**	22,9±0,11**	22,5±0,03**	82,0±1,15	28,0±0,11 ^{147**}	28,5±0,10 ^{258**}	28,4±0,08 ^{369**}	78,2±1,10*
II	23,4±0,10**	25,4±0,13 ^{10**} △	28,0±0,06 ^{11 12**} △		30,2±0,09 ^{147**} △	32,0±0,13 ^{258**} △	34,5±0,04 ^{369**} △	
III	24,4±0,09** ●	27,4±0,17 ^{10**} ●▲	31,7±0,10 ^{11 12**} ●▲		31,7±0,12 ^{14**} ●	34,7±0,05 ^{258**} ●▲	38,6±0,03 ^{369**} ▲	
ФЧ 90 у.е.								
I	11,7±0,02**	11,2±0,06**	11,5±0,09**	39,5±1,03	17,6±0,04 ^{147**}	17,5±0,04 ^{258**}	17,4±0,08 ^{369**}	36,2±1,15*
II	12,1±0,03**	12,8±0,05**	13,5±0,06** △		18,0±0,03 ^{147**}	19,2±0,05 ^{258**} △	20,2±0,03 ^{369**} △	
III	12,7±0,07**	13,4±0,10** ●	15,9±0,04 ^{11 12**} ●▲		18,9±0,07 ^{147**}	19,4±0,01 ^{258**} ●	22,3±0,05 ^{369**} ▲	
ИАН, у.е.								
I	2,2±0,06**	2,2±0,06**	2,3±0,03**	6,6±0,01	3,0±0,03 ^{17**}	3,0±0,01 ^{58**}	3,1±0,07 ^{369**}	5,7±0,02*
II	2,2±0,03**	2,8±0,05**	3,2±0,08**		3,3±0,07 ^{147**}	3,9±0,03 ^{258**}	4,2±0,09 ^{369**} △	
III	2,5±0,02**	3,2±0,04 ^{10**}	4,2±0,09 ^{11 12**} ▲		3,5±0,06 ^{147**}	4,0±0,02 ^{25**} ●	4,9±0,02 ³⁶⁹ ▲	

Примечания к таблице 10.2:

1) в каждой клеточке таблицы с результатами исследования показателей иммунограммы приведены показатели I – исходно, II – через 6 месяцев, III - через 3 года; 2) ¹ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 1б статистически достоверны; ² – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 2б статистически достоверны; ³ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 3б статистически достоверны; ⁴ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 1б статистически достоверны; ⁵ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 2б статистически достоверны; ⁶ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 3б статистически достоверны; ⁷ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 1б статистически достоверны; ⁸ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 2б статистически достоверны; ⁹ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 3б статистически достоверны; ¹⁰ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 2а статистически достоверны; ¹¹ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 3а статистически достоверны; ¹² – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 3а статистически достоверны; * – различия между аналогичными показателями в подгруппах здоровых (4а и 4б) статистически достоверны; ** – различия между аналогичными показателями у больных и здоровых в каждой из групп (А и Б) статистически достоверны; △ – различия между аналогичными показателями на I и II этапах исследования статистически достоверны; ● – различия между аналогичными показателями на I и III этапах исследования статистически достоверны; ▲ – различия между аналогичными показателями на II и III этапах исследования статистически достоверны.

Исходная величина ФЧ 90 пребывала у больных в состоянии глубокого угнетения, причем, если в группе А разница со здоровыми составила 2,3 раза, то в группе Б – 1,8 раза. Причем, достоверных различий на фоне лечения в подгруппах 1а и 1б не произошло. В подгруппах 2а и 2б достоверность различий появилась, причем с большими значениями в подгруппе 2б. В подгруппах 3а и 3б достоверность роста была более значимой, чем в подгруппах 2а и 2б соответственно. Несмотря на прирост величины показателя уровень здоровых не был достигнут ни в одной из групп наблюдения.

Величина индекса активации нейтрофилов (ИАН) исходно в группе А была в 3 раза меньше, чем в контроле, а в группе Б – в 2 раза. Статистически значимых отличий на фоне лечения в подгруппах 1а и 1б не получено.

В подгруппах 2а и 2б таковые уже имели место, хотя максимальный прирост был получен в подгруппах 3а и 3б. Если в подгруппе 3а отличия с подгруппой здоровых составил 2,4, то в разнице между подгруппой 3б и здоровыми на этапе 3 равнялась 0,8 у.е.

К факторам, оказывающим влияние на параметры фагоцитоза относятся длительность ХОБЛ (для непылевого варианта) в подгруппах 1б, 2б и 3б; курение для непылевого варианта ХОБЛ (1б, 2б и 3б), частые обострения (1а, 2а, 1б, 2б, 3б), потребность в антибактериальных средствах (для всех подгрупп больных с как с пылевым, так и не пылевым ХОБЛ), длительность контакте с угольной пылью (только для подгрупп группы А) и тяжесть бронхиальной обструкции (для всех подгрупп группы А и Б) (см. табл. 10.3).

Весьма важен вопрос о влиянии отдельных медикаментозных и немедикаментозных компонентов на показатели фагоцитоза. Достоверное влияние на фагоцитарные реакции оказывают: системные кортикостероиды, однако в большинстве случаев они вызывают или усиливают фагоцитарную депрессию, что является при исходно угнетенном фагоцитозе, неприемлемым как для короткого, так, в особенности и длительного лечения (табл. 10.4).

Таблица 10.3 – Влияние (кКВ) и достоверность влияния (р) отдельных факторов на параметры фагоцитоза у больных ХОБЛ

Факторы	Группа А						Группа Б					
	1а		2а		3а		1б		2б		3б	
	кКВ	р	кКВ	р	кКВ	р	кКВ	р	кКВ	р	кКВ	р
Длительность ХОБЛ	2,2	0,16	2,0	0,18	0,5	0,46	4,2	0,04	5,5	0,03	4,2	0,04
Курение	2,3	0,17	0,1	0,84	0,9	0,33	4,8	0,04	5,	0,02	5,2	0,03
Частые обострения	8,8	0,01	7,2	0,03	1,9	0,16	5,3	0,02	5,5	0,03	4,8	0,04
Потребность в антибактериальных препаратах	9,2	0,004	8,8	0,02	5,9	0,03	4,8	0,04	5,6	0,03	5,5	0,02
Длительность контакта с угольной пылью	5,7	0,03	5,1	0,04	9,9	0,01	1,8	0,13	0,5	0,45	0,8	0,21
Тяжесть бронхиальной обструкции	4,5	0,03	4,2	0,04	5,9	0,02	4,7	0,04	5,5	0,03	4,9	0,03

Таблица 10.4 – Влияние (кКВ) и достоверность влияния (р) некоторых медикаментозных и немедикаментозных средств на показатели фагоцитоза у больных ХОБЛ

Средства	Группа А						Группа Б					
	1а		2а		3а		1б		2б		3б	
	кКВ	р	кКВ	р	кКВ	р	кКВ	р	кКВ	р	кКВ	р
Системные ГКГ	3,9	0,07↓	4,9	0,04↓	5,5	0,03↓	5,9	0,02↓	6,7	0,01↔	3,8	0,08↑
Ингаляционные ГКГ	5,4	0,04↔	4,4	0,05↔	3,3	0,10↑	5,6	0,03↔	3,7	0,12↔	6,7	0,02↑
β ₂ агонисты	2,4	0,20↔	2,2	0,21↔	2,7	0,17↔	3,4	0,05↔	4,4	0,04↔	3,9	0,06↔
ГБО	-	-	5,8	0,02↔	-	-	-	-	6,7	0,01↔	-	-
ГГТ	-	-	-	-	4,8	0,04↑	-	-	-	-	5,9	0,02↑
Статины	0,4	0,71↔	0,6	0,33↔	1,7	0,23↔	0,4	0,61↔	0,2	0,50↔	0,8	0,19↔

Примечание. Направленность влияния: ↑ – активация, ↔ – без изменений, ↓ – торможение.

Ингаляционные кортикостероиды в большинстве случаев являются нейтральными по отношению к фагоцитарным реакциям, а у больных с непылевой ХОБЛ, даже стимулируют их, что важно с позиции системного чередующегося воздействия прерывистой гипоксии и гипероксии. β_2 агонисты и статины, по нашим данным, не оказывают ни позитивного, ни негативного воздействия на фагоцитоз. Как ГБО, так и ГГТ активируют фагоцитарные реакции.

Центральным звеном в патогенезе ХОБЛ является активация альвеолярных макрофагов ингибируемыми веществами, такими как производственные газы, угольная пыль и сигаретный дым [318]. В лёгких больных ХОБЛ количество макрофагов увеличено в 5-10 раз, более того, их количество коррелирует с тяжестью ХОБЛ и присутствием инородных частиц пыли и/или газов [123]. В ответ на активацию альвеолярные макрофаги секретируют множество медиаторов. Имеющиеся сообщения свидетельствуют об отсутствии способности у ингаляционных ГКГ к значимому изменению количества макрофагов. Вместе с тем, их количество существенно увеличивается в ответ на ингаляцию сигаретного дыма [115].

Спектр выделяемых макрофагами медиаторов воспаления весьма широк: это интерлейкины, ФНО- α , γ -интерферон, матриксные металлопротеиназы, С-реактивный белок [308]. Пылевая ХОБЛ имеет и специфические маркеры воспаления: десмозин, лейкотриен В₄, интерлейкин 8, эластазу нейтрофилов и сурфактантный протеин Д. Несомненно, что эти вещества оказывают не только местное, но и системное воздействие. Интерлейкин-1 β , выделяемый макрофагами, стимулирует экспрессию других провоспалительных цитокинов (ФНО- α , γ -интерферон, интерлейкины 2, 6), индуцирует синтез белков острой фазы в печени, синтез простагландина Е₂, коллагеназы, фосфолипазы А₂. γ -интерферон выделяется не только макрофагами, но и активированными Т-лимфоцитами, особенно Т-хелперами 1-го типа, а также НК-клетками. Интерлейкин 10, выделяемый лимфоцитами (Т-хелперы 2-го типа, В-лимфоциты), моноцитами и макрофагами, ингибирует

продукцию провоспалительных цитокинов, в том числе интерлейкинов 1, 6 и 8, а также ФНО- α . Кроме того, он подавляет выделение моноцитами и макрофагами матриксной металлопротеиназы 9, препятствуя развитию эмфиземы.

Одним из аргументов в пользу этого предположения является то, что даже после прекращения курения и устранения других возможных причин обратного развития болезни не наблюдается. Так, 34% больных пылевой ХОБЛ имеют повышенный уровень антиядерных антител, а 25% – антитела к компонентам лёгочной ткани, причем концентрация антител к легочной ткани оказалась прямопропорциональна тяжести основного заболевания [352]. В стенках воздухоносных путей также обнаружено увеличение количества лимфоцитов, коррелирующее со степенью обструкции дыхательных путей. Интересно, что такое увеличение обнаружено и у некурящих больных ХОБЛ, и у здоровых курящих людей. Есть предположение, что это связано с развитием аутоиммунной реакции на разрушающийся эпителий, в том числе в связи с длительным инфицированием дистальных отделов воздухоносных путей патогенными микроорганизмами.

У больных ХОБЛ установлены нарушения клеточного, гуморального и неспецифического звеньев иммунной системы [86]. Снижение содержания В-лимфоцитов, основных фенотипов лимфоцитов, продукции иммуноглобулинов, угнетение фагоцитарной активности, увеличение содержания функционально неполноценных натуральных киллеров и нарушение продукции провоспалительных и противовоспалительных цитокинов приводят к нарушению процесса уничтожения бактериальных антигенов, узнавания внутренних антигенов, что обуславливает неблагоприятное течение воспалительного процесса с нарушением очищения организма от собственных и внешних антигенов. Нарушение продукции иммуноглобулинов и антителообразования у больных ХОБЛ на фоне депрессии функции нейтрофилов и фагоцитоза усугубляет синдром «напряжения» иммунитета у больных ХОБЛ. Все это создает условия для

прогрессирования ХОБЛ, воспалительного процесса и активации микрофлоры бронхов, персистенции бактериального инфекта, хронизации и усугубления бронхиальной обструкции и обуславливает формирование хронической иммунной недостаточности, что является маркером неблагоприятного течения ХОБЛ, склонной к рецидивирующему течению.

Иммунологические нарушения у больных пылевой ХОБЛ характеризуются значительной депрессией Т-лимфоцитарного (в особенности хелперного) ростка и компенсаторной, по-видимому, вторичной активацией продукции цитотоксических киллеров, активных В-лимфоцитов и иммунных комплексов, что свидетельствует о сложном дисбалансе иммунитета с активацией неспецифических аутоиммунных реакций. При этом у больных пылевой ХОБЛ тяжесть нарушений иммунологических реакций тяжелее, чем у лиц с не пылевым вариантом. Частичное восстановление Т-лимфопении и снижение гиперреактивности В-лимфоцитарной системы и аутоиммунитета наблюдается на фоне использования ГБО, но в большей степени при применении ГГТ.

Фагоцитоз у больных пылевой ХОБЛ находится в состоянии угнетения, причем это касается как замедления скорости фагоцитарных реакций, так и его интенсивности. Степень угнетения у больных пылевым вариантом ХОБЛ более тяжелая, чем у лиц с не пылевым вариантом. Применение ГГТ у больных пылевой ХОБЛ позволяет частично активировать как качественные, так и количественные параметры фагоцитарных реакций.

ГЛАВА 11

**РЕГЕНЕРАТОРНЫЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ПЫЛЕВОЙ
ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ,
АССОЦИИРОВАННОЙ С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ**

Основной причиной слабо обратимых / не обратимых и неуклонно прогрессирующих нарушений функций лёгких при пылевой ХОБЛ принято считать хроническое воспаление и эмфизематозное расширение альвеол и бронхиол в результате воздействия различных агентов, в том числе, таких как угольная пыль, сигаретный дым, загрязнение атмосферы.

Мезенхимальные клетки отвечают за поддержание и восстановление компонентов межклеточного матрикса. Так, например, фибробласты восстанавливают межклеточный матрикс не только путем синтеза эластина *de novo*, но и путем восстановления эластиновых волокон, уже подвергшихся деградации [2; 3]. Показано, что основной фактор роста фибробластов (ОФРФ) активирует синтез эластина миофибробластами, однако при воспалении нейтрофильная эластаза ингибирует синтез эластина, подавляя экспрессию тропоэластина, который является предшественником эластина [308]. Поэтому речь идет об активации фибропластических и регенераторных процессов, следствиями которых и является структурные изменения бронхов и лёгких (частичный / тотальный фиброз паренхимы лёгких, склеротическая деформация и необратимая обструкция бронхов).

ОФРФ (basic fibroblast growth factor – bFGF) обладает пролиферативным действием и может быть патофизиологическим фактором формирования нескольких важных механизмов, участвующих в процессах прогрессирования как самой пылевой ХОБЛ, так и формирования вторичной лёгочной гипертензии, а в последующем и легочного сердца. ОФРФ участвует в ремоделировании сосудов и миокарда, а также принимает участие в процессе неоангиогенеза.

Важным моментом является его участие в процессах фиброобразования бронхолегочного аппарата. Этот полипептид один из наиболее изученных факторов роста, характеризующийся широким спектром воздействия на клетки разных типов, в т.ч. фибробласты, эндотелиоциты, клетки мышц и эндокринных органов. ОФРФ – продуцируется эпителиоцитами слизистой оболочки бронхов, клетками воспалительного инфильтрата в слизистой оболочке трахеи и бронхов, обладает выраженным иммунорегуляторным и регенераторным воздействием [209]. Известна его способность ингибировать активность Т- и В-клеточной пролиферации, а также созревание и активацию макрофагов. Такое иммуотропное влияние во многом является элементом обратной регуляции иммунного ответа, прежде всего, воспалительной реакции. ОФРФ ингибирует активность НК-клеток, подавляет цитотоксическую активность CD8⁺-лимфоцитов, лимфокин-активированных киллеров и блокирует выработку цитокинов [207]. Воздействие на иммунокомпетентные клетки может быть обусловлено проявлением компенсаторных механизмов, поскольку, как известно, иммунный ответ во многом определяется балансом между про- и противовоспалительными факторами.

Развитие фиброза связано с избыточным образованием соединительной ткани в результате усиления продукции коллагена и нарушения деградации белков внеклеточного матрикса. ОФРФ увеличивает содержание коллагена за счет прямого влияния на миофибробласты, способствуя процессу фиброобразования. Доказано, что он способствует активации регенераторных фиброзных процессов. ОФРФ задействован в пролиферации трофобластов, способен принимать участие в активации щелочных фосфатаз, участвует в регенерации повреждений и созревании грануляционной ткани [210].

Динамика содержания в крови ОФРФ представлена в таблице 11.1.

Таблица 11.1 – Основной фактор роста фибробластов периферической крови у больных ХОБЛ на этапах наблюдения и у здоровых (M±m)

Этапы	Группа А				Группа Б			
	1а (n=45)	2а (n=44)	3а (n=43)	4а (n=40)	1б (n=44)	2б (n=42)	3б (n=43)	4б (n=40)
I	22,3±0,05**	22,2±0,04**	22,6±0,04**	19,0±0,09	18,2±0,01 ^{147**}	18,3±0,03 ^{258**}	18,2±0,05 ^{369**}	15,2±0,06*
II	25,9±0,01**△	24,7±0,03**△	23,9±0,03 ^{10**}		22,3±0,03 ^{14**} △	22,1±0,06 ^{25**} △	20,5±0,08 ^{369**} △	
III	29,2±0,06**●▲	29,0±0,04**●▲	24,2±0,07 ^{10 11**} ●		25,4±0,04 ^{14**} ●▲	25,7±0,01 ^{25**} ●▲	22,8±0,04 ^{369**} ●▲	

Примечания: 1) Этапы исследования: I – исходно, II – через 6 месяцев, III - через 3 года; 2) ¹ - различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 1б статистически достоверны; ² – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 2б статистически достоверны; ³ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 3б статистически достоверны; ⁴ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 1б статистически достоверны; ⁵ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 2б статистически достоверны; ⁶ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 3б статистически достоверны; ⁷ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 1б статистически достоверны; ⁸ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 2б статистически достоверны; ⁹ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 3б статистически достоверны; ¹⁰ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 3а статистически достоверны; ¹¹-различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 3а статистически достоверны; * - различия между аналогичными показателями в подгруппах здоровых (4а и 4б) статистически достоверны; ** – различия между аналогичными показателями у больных и здоровых в каждой из групп (А и Б) статистически достоверны; △ - различия между аналогичными показателями на I и II этапах исследования статистически достоверны; ● - различия между аналогичными показателями на I и III этапах исследования статистически достоверны; ▲ - различия между аналогичными показателями на II и III этапах исследования статистически достоверны.

Как оказалось, исходная величина ОФРФ в подгруппах больных имела статистически достоверные различия по сравнению с контрольными группами, при этом в подгруппах группы А исходные параметры также были достоверно выше, чем аналогичные показатели в подгруппах группы Б, что с одной стороны указывает на активные регенераторный процесс, происходящий в трахео-бронхиальном дереве, а, с другой, может рассматриваться в качестве одного из значимых маркеров заместительного респираторного склероза, как этапа, следующего за хроническим воспалением. При динамическом исследовании в подгруппах 1а и 2а продемонстрировано дальнейшее увеличение ОФРФ. Напротив, в подгруппе 3а, рост показателя также имел место, но интенсивность его была достоверно ниже, чем в подгруппах 1а и 2а. Аналогичные тенденции увеличения концентрации ОФРФ имели место и в подгруппах 1б и 2б. Рост ОФРФ в подгруппе 3б был достоверно меньше, чем в подгруппах 1б и 2б. По результатам наблюдения только в подгруппах 3а и 3б величина ОФРФ приблизилась к нормативным значениям в контрольных группах, хотя и имела статистически достоверные различия. Представленные изменения у больных, по-видимому, обусловлены активацией фибропластических реакций, в особенности в группе А, где механизмы заместительного склероза с одной стороны можно рассматривать как финальные этапы хронического воспаления в бронхах, а с другой – как результат реактивного фиброза на импрегнацию угольной пыли. Значительное и прогрессирующее увеличение маркера избыточной регенерации может рассматриваться в качестве маркера избыточной пролиферации клеток и как маркер гиперплазии, безудержного роста клеток и предракового процесса [263]. В связи с этим, столь высокие значения ОФРФ можно рассматривать как с позиции физиологической активации регенерации, так и с позиции пролиферативной, предопухоловой активности.

Таким образом, уровень ОФРФ у больных пылевым ХОБЛ значительно повышен, что обусловлено активацией заместительного склероза как реакции

на имбибирование угольной пыли. По сравнению с группой не пылевой ХОБЛ, при ее пылевом варианте величина ОФРФ больше, что соответствует большей активности склеротического процесса. Только медикаментозное лечение и сочетание медикаментозного с ГБО не позволяло снизить темпы ремоделирования и склерозирования трахеобронхиального дерева. Вместе с тем, гиперпродукция ОФРФ не носит исключительно лёгочной специфичности. Полученные данные при пылевой ХОБЛ продемонстрировали прогрессивный характер изменений концентрации ОФРФ у такой категории больных. Применение медикаментозного лечения в сочетании с ГТТ в какой-то степени позволило снизить темпы прогрессии фибротических изменений.

ГЛАВА 12

**ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ У БОЛЬНЫХ ПЫЛЕВОЙ
ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ,
АССОЦИИРОВАННОЙ С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ**

Гены-кандидаты – это гены, для которых известна роль их белковых продуктов в патогенезе изучаемого заболевания. Описано около 130 генов-кандидатов ХОБЛ, при этом была показана ассоциация с заболеванием для 88 из них [174]. Среди генов, которые могут принимать участие в формировании генетической предрасположенности к развитию ХОБЛ, наибольшее внимание исследователей привлекают гены цитокинов. Роль белковых продуктов этих генов в патогенезе ХОБЛ очевидна. Основным механизмом формирования и дальнейшего самоподдержания ХОБЛ является хроническая воспалительная реакция, в развитии которой существенное значение имеют такие цитокины, как интерлейкин 8 и ФНО- α , выступающие мощными факторами адгезии и хемотаксиса нейтрофилов [195]. В настоящее время описано более 30 полиморфных вариантов гена (SNP-полиморфизмы, микросателлиты), но только около половины из них влияют на экспрессию ФНО- α *in vitro* [59].

В последние годы был проведен целый ряд исследований ассоциации полиморфизмов гена TNF с развитием ХОБЛ в различных популяциях [236; 255; 269]. У европеоидов не установлена связь по данному маркеру с развитием заболевания, хотя в некоторых исследованиях получена связь с особенностями течения ХОБЛ.

Ген интерлейкина 8 существует в нескольких формах, различающихся по длине полипептидной цепи. Известны формы интерлейкина 8, состоящие из 69, 70, 72 и 77 аминокислотных остатков. Форма интерлейкина 8 зависит от типа клеток-продуцентов и от воздействия специфических протеаз. Наибольшей биологической активностью обладает интерлейкина 8, состоящий из 72 аминокислотных остатков [270]. Глютатион опосредованная

детоксикация играет ключевую роль в обеспечении резистентности клеток к перекисному окислению липидов, воздействию свободных радикалов и повреждению ДНК. Группа ферментов 2-ой фазы детоксикации из семейства глутатионтрансфераз катализирует взаимодействие глутамата с электрофильными атомами N, C, S, O и отвечает за конъюгацию сульфгидрильной группы с молекулами ксенобиотиков. Глутатионтрансферазы широко представлены во всех органах и тканях, однако наиболее высока их концентрация в печени, плаценте, лёгких, мозге, почках, кишечнике. Одним из ферментов, метаболизирующих промежуточные реактивные соединения в водорастворимые дериваты с последующим выведением из организма, является микросомальная эпоксидгидролаза. Снижение активности микросомальной эпоксидгидролазы приводит к накоплению промежуточных продуктов окисления частичек пыли, табачного дыма, и повреждению структур клетки. В течение последних лет в литературе встречаются данные исследований полиморфизмов микросомальной эпоксидгидролазы при ХОБЛ – важного звена в цепочке антирадикальной защиты организма. Доказано, что медленный фенотип встречается чаще при эмфиземе (22 %) и ХОБЛ (19 %), чем у здоровых лиц (6 %) [174]. Воспаление в ткани лёгкого при ХОБЛ приводит к выбросу в системную циркуляцию молекул, обладающих провоспалительным, профиброзным, прокоагулянтным, вазоконстрикторным эффектами, способностью модифицировать функцию эндотелия, что создаёт условия как для развития повреждения сосудистого эндотелия, так и поэтапного формирования атероматозных изменений, артериальной гипертензии и ИБС [270]. Гиперактивация нейрогормональных систем, таких как ренин-ангиотензин-альдостероновая система, не безразлична для лёгких и может вмешиваться в воспаление, индуцированное экзогенными частицами, а также в процесс ремоделирования паренхимы и бронхиол. Ангиотензин II через рецепторы 1-го типа способствует активации в лёгких иммунокомпетентных клеток, и выбросу провоспалительных цитокинов, в частности, интерлейкина

б, TNF α , моноцитарного хемотаксического фактора. Он индуцирует пролиферацию фибробластов, апоптоз эпителия бронхов, активирует процессы оксидативного стресса [315].

В связи с перечисленными механизмами и роли некоторых генов-кандидатов в формировании и прогрессировании ХОБЛ в целом, и пылевого ее варианта, в частности, мы сочли важным изучить разные варианты генов-кандидатов, играющие наиболее важное значения в процессе патогенетических построений при пылевой ХОБЛ.

Как следует из данных, представленных в таблице 12.1 у больных подгрупп группы А, частота таких генов-кандидатов, как TNF α , интерлейкина 8, глутатионтрансферазы, синтазы оксида азота была наивысшей. Несколько меньшая частота встречаемости генов ангиотензина, рецептора 2-го типа. В подгруппах группы Б частота практически всех генов была меньше, чем в сравниваемых подгруппах группы А. Это касалось и частоты генов TNF α и интерлейкина 8. Однако, частота таких генов как, ангиотензиногена, рецепторов к ангиотензину 1-го и 2-го типов была достоверно выше, чем в сравниваемых подгруппах группы А, что, по нашему мнению, обусловлено большей частотой встречаемости артериальной гипертензии у лиц более старших возрастных категорий, коими и являются пациенты с непылевой ХОБЛ. У них же, частота генов-кандидатов синтазы окиси азота была практически вдвое меньшей, чем в подгруппах группы А.

Таблица 12.1 – Частота типов генетического полиморфизма у больных ХОБЛ (%)

1	Группа А				Группа Б			
	1а (n=45)	2а (n=44)	3а (n=43)	4а (n=40)	1б (n=44)	2б (n=42)	3б (n=43)	4б (n=40)
2	3	4	5	6	7	8	9	
TNF α	45(100%)**	44(100%)	43(100%)	4(10,0%)	40(90,9%) ^{147**}	37(88,1%) ^{258**}	40(93,0%) ^{369**}	8(20,0%)*
Интерлейкин 8	40(88,9%)**	38(86,4%)**	40(93,0%)**	3(7,5%)	33(75,0%) ^{417**}	31(73,8%) ^{258**}	30(96,7%) ^{369**}	4(10,0%)
Глютатионтрансфераза GSTP1	42(93,3%)**	43(97,7%)**	42(97,7%)**	5(12,5%)	35(79,5%) ^{147**}	32(76,2%) ^{258**}	40(93,3%) ^{69**}	5(12,5%)
Микросомальная эпоксидгидролаза EPHX1	25(55,6%)**	24(54,5%)**	23(53,5%)**	6(15,0%)	20(45,5%) ^{147**}	21(50,0%) ^{25**}	20(46,5%) ^{369**}	5(12,5%)
Ангиотензиноген 521 C>T	33(73,3%)**	35(79,5%) ^{10**}	36(83,7%) ^{11**}	18(45,0%)	39(88,6%) ^{147**}	38(90,5%) ^{258**}	38(88,4%) ^{369**}	19(47,5%)
Рецептор 1-го типа для ангиотензина 2 1166 A>C	29(64,4%)**	30(68,1%)**	29(67,4%)**	10(25,0%)	36(81,8%) ^{147**}	35(83,3%) ^{258**}	35(81,4%) ^{369**}	16(40,0%)*
Рецептор 2-го типа для ангиотензина 2 1675 G>A	38(84,4%)**	37(84,1%)**	37(86,0%)**	9(22,5%)	40(90,9%) ^{147**}	41(97,6%) ^{258**}	41(95,3%) ^{39**}	18(45,0%)*

Продолжение таблицы 12.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Синтаза окиси азота 894 G>T	45(100%)**	44(100%)**	43(100%)**	15(37,5%)	23(52,3%) ^{147**}	24(57,1%) ^{258**}	24(55,8%) ^{369**}	15(37,5%)
Среднее количество одновременно выявленных случаев полиморфизма генов	6,0±0,1**	6,1±0,2**	6,0±0,1**	3,0±0,1	7,6±0,2 ^{147**}	7,5±0,1 ^{258**}	7,7±0,2 ^{369**}	3,5±0,1*

Примечание. ¹ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 1б статистически достоверны; ² – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 2б статистически достоверны; ³ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 3б статистически достоверны; ⁴ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 1б статистически достоверны; ⁵ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 2б статистически достоверны; ⁶ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 3б статистически достоверны; ⁷ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 1б статистически достоверны; ⁸ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 2б статистически достоверны; ⁹ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 3б статистически достоверны; ¹⁰ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 2а статистически достоверны; ¹¹ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 3а статистически достоверны; * – различия между аналогичными показателями в подгруппах здоровых (4а и 4б) статистически достоверны; ** – различия между аналогичными показателями у больных и здоровых в каждой из групп (А и Б) статистически достоверны.

Следует отметить, что в группах условно здоровых лиц (без ХОБЛ), частота генов-кандидатов высоко достоверно отличалась от подгрупп больных ХОБЛ (пылевым и не пылевым вариантами). При этом, частота одновременного существования полиморфизма в подгруппах группы Б была достоверно выше, чем в сравниваемых подгруппах группы А.

Таким образом, в патогенезе формирования пылевой ХОБЛ принимают участие многочисленные гены-кандидаты, полиморфизм которых и проявляется многочисленными одновременно существующими механизмами прогрессирования ХОБЛ, к которым, прежде всего, относятся при пылевой ХОБЛ полиморфизм TNF, гена, кодирующего продукцию и активность интерлейкина 8, гена клеточной активности свободно радикальных процессов (глутатионтрансферазы), ангиотензиногена, рецепторов преимущественно 2-го типа к ангиотензину и синтазы оксида азота. Для больных не пылевым вариантом заболевания характерна большая частота полиморфизма генов ангиотензиногена, рецепторов 1-го и 2-го типов к ангиотензину 2, и, значительно меньшей степени синтазы оксида азота. В этой связи, средняя частота генов-кандидатов в больных непылевым ХОБЛ достоверно выше, чем при ее пылевом варианте.

ГЛАВА 13

ДИНАМИКА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ, ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ, КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И ПРОГНОЗ У БОЛЬНЫХ ПЫЛЕВОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ

13.1 Динамика морфофункциональных и лабораторных показателей у больных пылевой ХОБЛ, ассоциированной с дислипидемией на этапах наблюдения

При изучении частоты клинических проявлений в динамике у больных ХОБЛ оказалось, что у представителей подгруппы 1а и 2а изменений частоты сухого кашля не было (см. табл. 13.1). Напротив, в этих же группах имела место тенденция усиления влажного кашля. При этом, если в подгруппе 3а была тенденция уменьшения частоты сухого кашля, то частота влажного уменьшилась статистически достоверно. В подгруппе 1а частота инспираторной одышки достоверно выросла по сравнению с исходными данными. В этой же подгруппе частота экспираторной одышки не изменилась. Частота одышки с ее усилением лежа и ночью в этой же подгруппе имела достоверный прирост. Приведенные клинические данные свидетельствуют о прогрессировании обструктивно-рестриктивных нарушений. К тому же, увеличение размеров печени и появление отеков на 3-м этапе исследования, свидетельствует о прогрессировании заболевания, развитии лёгочной гипертензии, вовлечении в процесс правых отделов сердца и формировании хронического лёгочного сердца. В подгруппе 2а большинство клинических признаков не имели достоверных изменений. В подгруппе 3а частота влажного кашля, удлиненного выдоха, экспираторной одышки и ее усиления лежа и ночью, стали достоверно меньше, чем при исходном исследовании и по сравнению с подгруппами этой же группы. Сходная направленность изменений имела место и у представителей группы А.

Таблица 13.1 – Динамика частоты клинических признаков у больных ХОБЛ на этапах наблюдения (абс., %)

Клинические признаки	Группа А			Группа Б		
	1а (n=45) (n=43) (n=40)	2а (n=44) (n=43) (n=41)	3а (n=43) (n=43) (n=42)	1б (n=44) (n=43) (n=41)	2б (n=42) (n=42) (n=41)	3б (n=43) (n=43) (n=42)
1	2	3	4	5	6	7
Сухой кашель	14(31,1%)	13(29,5%)	13(30,2%)	8(18,2%) ¹⁴⁷	8(19,0%) ²⁵⁸	8(18,6%) ³⁹
	13(30,2%)	13(30,2%)	13(30,2%)	7(16,3%) ¹⁴⁷	8(19,0%) ²⁵⁸	6(13,9%) ³⁶⁹ △
	12(30,0%)	12(29,3%)	12(28,6%)	7(17,1%) ¹⁴⁷	7(17,1%) ²⁵⁸	4(9,5%) ³⁶⁹ ●▲
Влажный кашель	31(68,9%)	31(70,5%)	31(72,1%)	36(81,8%) ¹⁴⁷	34(80,9%) ²⁵⁸	35(81,4%) ³⁶⁹
	31(72,1%)	31(72,1%)	30(30,2%)	35(81,4%) ¹⁴⁷	34(80,9%) ²⁵⁸	33(76,7%) ⁶⁹ △
	32(80,0%)	32(78,0%)	28(66,7%) ^{11 12} ●▲	35(85,4%) ¹⁴⁷	33(80,5%) ⁸	27(64,3%) ³⁶ ●▲
Инспираторная одышка	3(6,7%)	3(6,8%)	3(6,9%)	2(4,5%)	2(4,8%)	2(4,6%)
	4(9,3%)	4(9,3%)	3(6,9%)	2(4,6%) ¹⁴	2(4,8%) ²⁵	2(4,6%) ³⁶
	5(12,5%)●	5(12,2%)●	3(7,1%) ^{11 12}	3(7,3%) ¹⁴	2(4,9%) ²⁵	2(4,7%) ³⁶
Экспираторная одышка	36(80,0%)	35(79,5%)	34(79,1%)	29(65,9%) ¹⁴⁷	28(66,7%) ²⁵⁸	28(65,1%) ³⁶⁹
	35(81,4%)	35(81,4%)	33(76,7%) ¹²	29(67,4%) ¹⁴⁷	28(66,7%) ⁵⁸	25(58,1%) ³⁶⁹ △
	35(87,5%)	34(82,9%)	31(73,8%) ^{11 12} ●	30(73,2%) ¹⁴⁷	27(65,9%) ²⁵⁸	23(54,7%) ³⁶⁹ ●▲

Продолжение таблицы 13.1

1	2	3	4	5	6	7
Усиление одышки в горизонтальном положении	18(40,0%) 18(41,9%) 20(50,0%)●▲	18(40,9%) 18(41,9%) 18(43,9%) ¹⁰	17(39,5%) 15(34,9%) ^{11 12} 13(30,9%) ^{11 12} ●▲	9(20,4%) ¹⁴⁷ 9(20,9%) ¹⁴⁷ 9(21,9%) ¹⁴⁷	9(21,4%) ²⁵⁸ 9(21,4%) ²⁵⁸ 8(19,5%) ²⁵⁸	8(18,6%) ³⁶⁹ 7(16,3%) ³⁶⁹ △ 6(14,3%) ³⁶⁹ ●
Усиление одышки ночью	16(35,6%) 17(39,5%) 18(45,0%)●	15(34,1%) 15(34,9%) ¹⁰ 15(36,6%) ¹⁰	15(34,1%) 13(30,2%) ^{11 12} 11(26,2%) ^{11 12} ●▲	14(31,8%) 14(32,6%) ¹ 15(36,6%) ¹⁷	14(33,3%) 14(33,3%) ² 14(34,1%) ⁸	13(30,2%) ³⁶⁹ 11(25,6%) ³⁶⁹ △ 9(21,4%) ³⁶⁹ ●▲
Ослабленное везикулярное дыхание	16(35,6%) 16(37,2%) 18(45,0%)●▲	16(36,4%) 16(37,2%) 17(41,5%)	15(34,1%) 15(34,9%) 13(30,9%) ^{11 12} ●▲	11(25,0%) ¹⁴⁷ 11(25,6%) ¹⁴⁷ 12(29,3%) ¹⁴	10(23,8%) ² ²⁵⁸ 10(23,8%) ²⁵⁸ 10(24,4%) ²⁵⁸	10(23,3%) ³⁶⁹ 10(23,3%) ³⁶⁹ 9(21,4%) ³⁶⁹ ●
Удлиненный выдох	26(57,8%) 25(58,1%) 25(62,5%)	26(59,1%) 25(58,1%) 23(56,1%) ¹⁰ ●▲	25(58,1%) 23(53,5%) ¹² △ 21(50,0%) ^{11 12} ●▲	13(29,5%) ¹⁴⁷ 13(30,2%) ¹⁴⁷ 12(29,3%) ¹⁴⁷	12(28,6%) ²⁵⁸ 11(26,2%) ²⁵⁸ 10(24,4%) ²⁸ ●	12(27,9%) ³⁶⁹ 10(25,6%) ³⁶⁹ △ 8(19,0%) ³⁶⁹ ●▲
Сухие хрипы	42(93,3%) 42(97,7%) 40(100%)	42(95,5%) 42(97,7%) 41(100%)	41(95,3%) 40(93,0%) ¹² 37(88,1%) ^{11 12} ●▲	35(79,5%) ¹⁴ 35(81,4%) ¹⁴⁷ 36(87,8%) ¹⁴⁷	35(83,3%) ²⁵⁸ 35(83,3%) ²⁵⁸ 34(82,9%) ²⁵⁸	35(81,4%) ⁶⁹ 34(79,1%) ³⁶⁹ 31(73,8%) ³⁶⁹ ●▲
Отеки	7(15,6%) 7(16,3%) 9(22,5%)●▲	6(13,6%) 6(13,9%) 7(17,1%)	6(13,9%) 6(13,9%) 6(14,3%) ¹¹	1(2,3%) ¹⁴⁷ 1(2,3%) ¹⁴⁷ 2(4,9%) ¹⁴⁷	1(2,4%) ²⁵⁸ 1(2,4%) ²⁵⁸ 1(2,4%) ²⁵	1(2,3%) ³⁶⁹ 1(2,3%) ³⁶⁹ -
Набухание шейных вен	5(11,1%) 5(11,6%) 6(15,0%)	5(11,4%) 5(11,6%) 4(9,7%)	4(9,3%) 3(6,9%) ^{11 12} 2(4,8%) ^{11 12}	1(2,3%) ¹⁴⁷ 1(2,3%) ¹⁴⁷ 2(4,9%) ¹	1(2,4%) ²⁵⁸ 1(2,4%) ²⁵ 1(2,4%) ²⁵	1(2,3%) ³⁶⁹ - -

Окончание таблицы 13.1

1	2	3	4	5	6	7
Увеличение печени	6(13,3%)	6(13,6%)	5(11,6%)	2(4,5%) ¹⁴⁷	2(4,8%) ²⁵⁸	1(2,3%) ³⁶⁹
	7(11,6%)	6(13,9%)	5(11,6%) ¹¹	2(4,6%) ¹⁴⁷	2(4,8%) ²⁵	1(2,3%) ³⁶⁹
	9(22,5%) [•]	7(17,1%) ¹⁰	5(11,9%) ^{11 12}	4(9,8%) ¹⁴	2(4,9%) ²⁵⁸	-

Примечания к таблицам 13.1 и 13.2: 1) В каждой клеточке с цифровыми данными приведены результаты, полученные на 3-х этапах исследования: I – исходно, II – через 6 месяцев, III – через 3 года; 2) ¹ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 1б статистически достоверны; ² – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 2б статистически достоверны; ³ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 3б статистически достоверны; ⁴ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 1б статистически достоверны; ⁵ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 2б статистически достоверны; ⁶ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 3б статистически достоверны; ⁷ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 1б статистически достоверны; ⁸ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 2б статистически достоверны; ⁹ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 3б статистически достоверны; ¹⁰ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 2а статистически достоверны; ¹¹ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 3а статистически достоверны; ¹² – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 3а статистически достоверны; [△] – различия между аналогичными показателями на I и II этапах исследования статистически достоверны; [•] – различия между аналогичными показателями на I и III этапах исследования статистически достоверны; [▲] – различия между аналогичными показателями на II и III этапах исследования статистически достоверны.

В подгруппах 1б и 2б имели место преимущественно тенденционные колебания частоты признаков, а в подгруппе 3б установлено статистически достоверное снижение частоты для кашля, одышки, ночной симптоматики, количества сухих хрипов при отсутствии периферических отеков, увеличения размеров печени и набухания шейных вен.

При изучении частоты типов нарушения ФВД в динамике наблюдения оказалось, что в подгруппе 1а достоверных изменений частоты обструктивного типа не было, что представлено в таблице 13.2. Напротив, частота рестриктивного и смешанного типа на этапе 3 по сравнению с этапом 1 статистически достоверно выросла, что указывает на прогрессирующий характер заболевания.

В подгруппе 2а и, в большей степени, в подгруппе 3а частота обструктивного типа достоверно снизилась. Только в подгруппе 3а достоверно меньшей стала и частота смешанного типа.

В отличие от представителей группы А, в подгруппах группы Б изменения частоты типов ФВД происходило более интенсивно, причем это касается всех без исключения подгрупп. Так, достоверное уменьшение обструктивного типа установлено в подгруппах 1б, 2б и 3б. Если различия частоты на исходном этапе и этапе 3 в подгруппе 1б равнялась 27,9, то в подгруппе 2б – 36,8%, а в подгруппе 3б – уже 62,2%.

При этом, в подгруппах 1б и 2б появление случаев рестриктивных нарушений отмечено только на этапе 3, а в подгруппе 3б их вообще не было. В подгруппах 2б и 3б отмечено достоверное снижение частоты смешанного типа нарушений ФВД.

Таблица 13.2 – Динамика частоты типов нарушения функции внешнего дыхания у больных ХОБЛ на этапах наблюдения (абс., %)

Типы нарушений ФВД	Подгруппы группы А			Подгруппы группы Б		
	1а (n=45) (n=43) (n=40)	2а (n=44) (n=43) (n=41)	3а (n=43) (n=43) (n=42)	1б (n=44) (n=43) (n=41)	2б (n=42) (n=42) (n=41)	3б (n=43) (n=43) (n=42)
Обструктивный	30(66,7%)	30(68,2%)	29(67,4%)	38(86,4%) ¹⁴⁷	37(88,0%) ²⁵⁸	38(88,4%) ³⁶⁹
	27(62,7%) Δ	25(58,1%) Δ	21(48,8%) ^{11 12} Δ	27(62,8%) ⁴⁷ Δ	23(54,8%) ²⁵⁸ Δ	19(44,2%) ³⁶⁹ Δ
	26(65,0%) \bullet	24(58,5%) ¹⁰ \bullet	18(42,8%) ^{11 12} $\bullet\blacktriangle$	24(58,5%) ¹⁷ $\bullet\blacktriangle$	21(51,2%) ²⁵⁸ $\bullet\blacktriangle$	11(26,2%) ³⁶⁹ $\bullet\blacktriangle$
Рестриктивный	1(2,2%)	1(2,3%)	1(2,3%)	-	-	-
	2(4,6%)	2(4,6%)	1(2,3%)	-	-	-
	3(7,5%) \bullet	2(4,9%)	1(2,4%)	1(2,4%) ¹	1(2,4%) ²	-
Смешанный	14(31,1%)	13(29,5%)	13(30,2%)	6(13,6%) ¹⁴⁷	5(11,9%) ²⁵⁸	5(11,6%) ³⁶
	15(34,9%)	13(30,2%) ¹⁰	10(23,3%) ^{11 12} Δ	5(11,6%) ¹⁴⁷	4(9,5%) ²⁵⁸	2(4,6%) ³⁶⁹ Δ
	16(40,0%) \bullet	13(31,7%) ¹⁰	7(16,7%) ^{11 12} $\bullet\blacktriangle$	5(12,2%) ¹⁴⁷	3(7,3%) ²⁵⁸ \bullet	1(2,4%) ³⁶⁹ \bullet

Динамика некоторых абсолютных показателей ФВД представлена в таблице 13.3. Из нее следует, что в подгруппе 1а величина $ОФВ_1$ продолжала снижаться, что указывает на постепенное усиление обструктивных нарушений. При этом в этой же подгруппе отмечена тенденция снижения ЖЕЛ и увеличения остаточного объема (ОО) на фоне снижения диффузионной способности лёгких, тенденции ухудшения скоростных показателей на уровне средних и крупных бронхов и роста альвеолярного объема (АО). Представленные результаты свидетельствуют о прогрессировании как обструкции, так и ухудшении процессов альвеолярной диффузии газов, а также формировании эмфиземы легких. В подгруппе 2а изменения скоростных показателей дыхания как носили лишь тенденционный характер. Такой высокочувствительный показатель, как $ОФВ_1$ в этой подгруппе не изменился. Напротив, в подгруппе 3а установлено достоверное увеличение $ОФВ_1$, ФЖЕЛ, скоростных показателей на всех уровнях бронхов и диффузионных процессов на фоне снижения ОО, аэродинамического сопротивления. Представленные изменения свидетельствуют как о уменьшении проявлений бронхообструктивного синдрома, так и улучшении лёгочного газообмена. В подгруппах 1б и 2б отмечено достоверное улучшение основных параметров, отражающих состояния воздухоподводящей системы. Это касается как $ОФВ_1$, так и $МОС_{25\%}$, $МОС_{50\%}$ и $МОС_{75\%}$. В этих же подгруппах отмечено уменьшение аэродинамического сопротивления и рост диффузионной способности лёгких. При этом, наибольший прирост данных показателей отмечено в подгруппе 3б, в которой перечисленные показатели достоверно превосходили аналогичные в подгруппе 3а. Из представленных данных следует, что течение лёгочного процесса при пылевой ХОБЛ более сложное и более тяжелое клинически, что проявляется слабой или частичной обратимостью нарушений. Это касается в первую очередь диффузионных параметров. В большей мере у такой категории больных обратимыми являются $ОФВ_1$ и ЖЕЛ.

Таблица 13.3 – Динамика некоторых абсолютных респираторных показателей у больных ХОБЛ на этапах наблюдения и у здоровых, (M±m)

Пара- метры	Группа А				Группа Б			
	1а	2а	3а	4а	1б	2б	3б	4б
ОФВ ₁ , л	2,03±0,02**	2,04±0,03**	2,03±0,05**	2,77 ± 0,02	2,14±0,01 ^{147**}	2,13±0,07 ^{258**}	2,14±0,05 ^{369**}	2,68±0,01*
	2,02±0,01**	2,05±0,04**	2,15±0,03** △		2,15±0,02 ^{147**}	2,20±0,04 ^{258**} △	2,24±0,04 ^{369**} △	
	1,95±0,06** ●	2,03±0,09**	2,23±0,04** ●▲		2,16±0,05 ^{147**} ●	2,22±0,06 ^{25**} ●	2,36±0,01 ^{369**} ●▲	
ФЖЕЛ, л	2,98±0,07**	2,99±0,06**	2,98±0,04**	3,39 ± 0,06	3,08±0,05 ^{147**}	3,10±0,03 ^{258**}	3,12±0,02 ^{369**}	3,33±0,02*
	2,99±0,02**	2,98±0,01**	3,10±0,01**		3,10±0,05 ^{147**} △	3,14±0,04 ^{28**} △	3,18±0,03 ^{369**} △	
	2,97±0,03**	2,99±0,07**	3,15±0,03** ●▲		3,11±0,08 ^{47**}	3,17±0,02 ^{58**} ●	3,25±0,06 ^{369**} ●▲	
МОС _{25%} , л/с	3,77±0,10**	3,76±0,11**	3,77±0,09**	5,79 ± 0,07	3,85±0,10 ^{147**}	3,86±0,08 ^{258**}	3,88±0,04 ^{369**}	5,70±0,03*
	3,77±0,09**	3,79±0,13**	3,88±0,06** △		3,84±0,08 ^{147**}	3,89±0,14 ^{25**} △	3,95±0,08 ^{369**} △	
	3,76±0,06**	3,87±0,08** ●▲	3,96±0,05** ●▲		3,83±0,02 ^{17**} ●	3,93±0,05 ^{258**} ●▲	4,02±0,06 ^{369**} ●▲	
МОС _{50%} , л/с	1,78±0,06**	1,78±0,08**	1,79±0,02**	2,45 ± 0,02	1,92±0,07 ^{147**}	1,90±0,10 ^{258**}	1,89±0,09 ^{369**}	2,34±0,08*
	1,78±0,02**	1,84±0,05**	1,92±0,06** △		1,94±0,03 ^{14**} △	1,99±0,09 ^{258**} △	2,04±0,03 ^{369**} △	
	1,77±0,03**	1,89±0,07** ●	2,06±0,02** ●▲		2,03±0,05 ^{14**} ●	2,08±0,01 ^{258**} ●▲	2,11±0,04 ^{369**} ●▲	
МОС _{75%} , л/с	0,28±0,10**	0,27±0,13**	0,28±0,08**	0,84 ± 0,04	0,44±0,11 ^{147**}	0,43±0,06 ^{258**}	0,43±0,02 ^{369**}	0,75±0,05*
	0,27±0,03**	0,28±0,04**	0,32±0,02** △		0,46±0,06 ^{147**} △	0,48±0,02 ^{258**} △	0,52±0,01 ^{369**} △	
	0,26±0,01**	0,30±0,07**	0,36±0,01** ●		0,48±0,04 ^{147**} ●	0,53±0,05 ^{258**} ●	0,60±0,04 ^{369**} ●	
ЖЕЛ, л	2,90±0,03**	2,90±0,04**	2,91±0,05**	3,33 ± 0,03	3,05±0,07 ^{147**}	3,02±0,09 ^{258**}	3,09±0,03 ^{369**}	3,23±0,01*
	2,90±0,02**	2,91±0,09**	2,93±0,02** △		3,08±0,04 ^{147**}	3,10±0,05 ^{258**} △	3,12±0,01 ^{369**} △	
	2,88±0,05**	2,92±0,06**	2,96±0,03** ●		3,11±0,01 ^{147**} ●▲	3,12±0,04 ^{58**} ●	3,15±0,02 ^{369**} ●▲	

Продолжение таблицы 13.3

ОО, л	2,87±0,07**	2,88±0,05**	2,87±0,04**	2,50 ± 0,10	2,66±0,04 ^{147**}	2,62±0,08 ^{258**}	2,60±0,09 ^{369**}	2,59 ± 0,06*
	2,86±0,06**	2,85±0,01△	2,84±0,03** △		2,65±0,02 ^{147**}	2,60±0,05 ^{258**} △	2,59±0,01 ³⁶⁹ △	
	2,88±0,02**	2,83±0,02●	2,79±0,01** ●▲		2,64±0,06 ^{147**}	2,59±0,04 ^{258**} ●	2,59±0,03 ³⁶⁹	
Rtot, мм рт.ст./л/ сек	33,40±2,25**	33,43±2,31**	33,41±2,13**	15,73 ± 2,56	28,42±2,09 ^{147**}	28,10±2,36 ^{258**}	28,17±2,02 ^{369**}	17,99 ± 2,11*
	33,44±1,45**	33,40±0,92**	33,33±0,24** △		28,40±1,02 ^{147**}	28,01±0,36 ^{258**} △	27,12±0,55 ^{369**} △	
	33,49±1,82** ●	33,25±0,86** ●	33,11±0,46** ●		28,37±1,10 ^{147**} ●	27,60±0,81 ^{258**} ●	26,80±0,37 ^{369**} ●	
DLCO, мл/мин/ мм рт.ст	18,60±1,15**	18,62±1,18**	18,30±1,20**	26,50 ± 1,22	20,63±1,16 ^{147**}	20,31±1,11 ^{258**}	20,50±1,12 ^{369**}	24,01 ± 1,32*
	18,62±0,97**	18,60±0,54**	18,87±0,38** △		20,69±0,21 ^{147**} △	20,75±0,38 ^{258**} △	20,88±0,25 ^{369**} △	
	18,31±1,10**	18,59±0,11**	18,96±0,90** ●▲		20,77±0,13 ^{147**} ● ▲	20,86±0,96 ^{258**} ● ▲	20,98±0,12 ^{369**} ● ▲	
АО, л	5,91±0,01**	5,90±0,04**	5,90±0,04**	5,59 ± 0,05	5,82±0,02 ^{147**}	5,81±0,04 ^{258**}	5,82±0,07 ^{369**}	5,69 ± 0,03*
	5,92±0,03**	5,90±0,01**	5,84±0,06** △		5,80±0,03 ^{147**} △	5,77±0,06 ^{258**} △	5,76±0,02 ^{369**} △	
	5,94±0,04**	5,87±0,02** ●	5,75±0,08** ●▲		5,85±0,09 ^{147**} ●▲	5,75±0,05 ^{258**} ●▲	5,74±0,07 ^{369**} ●▲	

Примечания: 1) В каждой клеточке с цифровыми данными приведены результаты, полученные на 3-х этапах исследования: I – исходно, II – через 6 месяцев, III – через 3 года; 2) ¹ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 1б статистически достоверны; ² – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 2б статистически достоверны; ³ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 3б статистически достоверны; ⁴ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 1б статистически достоверны; ⁵ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 2б статистически достоверны; ⁶ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 3б статистически достоверны; ⁷ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 1б статистически достоверны; ⁸ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 2б статистически достоверны; ⁹ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 3б статистически достоверны; * – различия между аналогичными показателями в подгруппах здоровых (4а и 4б) статистически достоверны; ** – различия между аналогичными показателями у больных и здоровых в каждой из групп (А и Б) статистически достоверны; △ - различия между аналогичными показателями на I и II этапах исследования статистически достоверны; ● – различия между аналогичными показателями на I и III этапах исследования статистически достоверны; ▲ – различия между аналогичными показателями на II и III этапах исследования статистически достоверны.

Лёгочная гипертензия является как одним из проявлений ХОБЛ, так и одним из его осложнений. Скорость её формирования во многом обуславливает как продолжительность, так и качество жизни. При анализе вариантов лёгочной гипертензии в динамике наблюдения оказалось, что в подгруппе 1а частота начальной (минимальной) её степени достоверно уменьшилась за счет значительного 2-х кратного прироста частоты умеренной и тяжелой гипертензии (табл. 13.4). При этом, по сравнению с подгруппой 1б прирост этот достоверно значимый и интенсивный. Лёгочная гипертензия только на начальных стадиях своего развития обратима. В последующем, по мере появления и прогрессирования органических изменений как в интима сосудов, так и паренхиме лёгких, обратимость гипертензии утрачивается. По нашим данным, в подгруппе 2а направленность изменений была близкой к подгруппе 1а, однако не столь интенсивной. Это же подтверждается и величиной абсолютного значения систолического давления крови в легочной артерии. Из представленного вытекает, что лёгочная гипертензия у больных пылевой ХОБЛ, в отличие от лиц с не пылевой ХОБЛ протекает агрессивно, что приводит к формированию хронического лёгочного сердца. Ни использование ГБО, ни ГГТ не оказывало воздействия на величину давления в легочной артерии. Из приведенных данных можно предположить, что ГГТ как компонент лечения позволял стабилизировать / замедлить прогрессирование легочной гипертензии при пылевой ХОБЛ. В подгруппе 3б, в отличие от подгруппы 3а, отмечена частичная реверсия давления крови в легочной артерии. Это проявлялось как в снижении абсолютной величины давления, так и увеличении числа больных с начальной гипертензией. Следовательно, темпы прогрессирования органических изменений лёгочной артерии при пылевой ХОБЛ несравненно выше, чем при ее не пылевом варианте. По этой причине обратимость гипертензии выше у больных с непылевой ХОБЛ. Напротив, при пылевом варианте, характер течения гипертензии является прогрессирующим с незначительным эффектом лечения. По нашему мнению, ГГТ как компонент терапии воздействует на тонус системы легочной артерии через механизм активации синтеза оксида азота.

Таблица 13.4 – Динамика тяжести легочной гипертензии у больных ХОБЛ на этапах наблюдения у здоровых

Степени тяжести	Подгруппы группы А			Подгруппы группы Б		
	1а (n=45) (n=43) (n=40)	2а (n=44) (n=43) (n=41)	3а (n=43) (n=43) (n=42)	1б (n=44) (n=43) (n=41)	2б (n=42) (n=42) (n=41)	3б (n=43) (n=43) (n=42)
Начальная (минимальная) (25-30 мм рт.ст.)	17(37,8%) 15(34,9%) Δ 10(25,0%) $\bullet\blacktriangle$	16(36,4%) 15(34,9%) 13(31,7%) $\bullet\blacktriangle$	16(37,2%) 17(39,5%) 19(45,2%) $\bullet\blacktriangle$	11(25,0%) ¹⁴⁷ 11(25,6%) ¹⁴⁷ 12(29,3%) ¹⁷	11(26,2%) ²⁵⁸ 11(26,2%) ²⁵⁷ 12(29,3%) ²⁷	11(25,6%) ³⁶⁹ 12(27,9%) ³⁶⁹ 14(33,3%) ³⁹ $\bullet\blacktriangle$
Умеренная (30-50 ммрт.ст.)	7(15,6%) 10(23,3%) Δ 16(40,0%) $\bullet\blacktriangle$	7(15,9%) 8(18,6%) 10(23,4%) $\bullet\blacktriangle$	7(16,3%) 7(16,3%) 8(19,0%)	2(4,5%) ¹⁴⁷ 2(4,7%) ¹⁴⁷ 4(9,8%) ¹⁴⁷ $\bullet\blacktriangle$	2(4,8%) ²⁵⁸ 2(4,8%) ²⁵⁷ 3(3,7%) ²⁵⁷	2(4,7%) ³⁶⁹ 4(9,3%) ³⁶⁹ Δ 4(9,5%) ³⁶ \bullet
Значительная (тяжелая) (50-80 ммрт.ст.)	3(6,7%) 4(9,3%) 7(17,5%) $\bullet\blacktriangle$	2(4,5%) 3(6,9%) 6(14,6%) $\bullet\blacktriangle$	2(4,6%) 2(4,6%) 3(7,1%)	- 1(2,4%) ¹⁴⁷ 2(4,9%) ¹⁴⁷	- 1(2,4%) ²⁵ 1(2,4%) ²⁵⁷	- - -
Средние значения систолического давления в легочной артерии	38,2 \pm 0,10 ¹⁰ 38,9 \pm 0,08 43,6 \pm 0,09 $\bullet\blacktriangle$	38,0 \pm 0,09 ¹⁰ 38,8 \pm 0,13 42,9 \pm 0,12 $\bullet\blacktriangle$	38,1 \pm 0,13 ¹⁰ 38,2 \pm 0,15 38,5 \pm 0,13	35,0 \pm 0,04 ^{147 10} 35,1 \pm 0,36 ¹⁴⁷ 36,4 \pm 0,16 ¹⁴⁷	35,2 \pm 0,06 ^{258 10} 35,2 \pm 0,14 ²⁵⁷ 36,0 \pm 0,06 ²⁵⁷	35,1 \pm 0,08 ^{369 10} 34,8 \pm 0,10 ³⁶⁹ 32,0 \pm 0,08 ³⁶⁹ $\bullet\blacktriangle$

Примечания к таблице 13.4: 1) В каждой клеточке с цифровыми данными приведены результаты, полученные на 3-х этапах исследования: I – исходно, II – через 6 месяцев, III – через 3 года; 2) ¹ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 1б статистически достоверны; ² – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 2б статистически достоверны; ³ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 3б статистически достоверны; ⁴ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 1б статистически достоверны; ⁵ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 2б статистически достоверны; ⁶ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 3б статистически достоверны; ⁷ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 1б статистически достоверны; ⁸ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 2б статистически достоверны; ⁹ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 3б статистически достоверны; \triangle – различия между аналогичными показателями на I и II этапах исследования статистически достоверны; \bullet – различия между аналогичными показателями на I и III этапах исследования статистически достоверны; \blacktriangle – различия между аналогичными показателями на II и III этапах исследования статистически достоверны.

Подтверждением сказанного является выбухание ствола легочной артерии и увеличения размеров правых контуров сердца по данным рентгенологического исследования органов грудной полости (см. табл. 13.5). Вместе с тем, наличие и увеличение частоты венозной гипертензии малого круга кровообращения у больных подгруппы 1а является указанием на присоединение застойных проявлений в лёгких, обусловленных замедлением / нарушением оттока крови от них. Эти явления имеют отношение к процессам кардиогемодинамики уже левых отделов сердца, что, по нашему мнению, может быть обусловлено как левосторонней атриодилатацией, так и жесткостными нарушениями миокарда ЛЖ, заключающихся в снижении эластичности и податливости на фоне усиления жесткости сердечной мышцы. Именно структурные изменения миокарда, лежащие в основе диастолической дисфункции и, обуславливают нарушения нормального диастолического наполнения ЛЖ. С другой стороны, у такой категории больных, прогрессируют как эмфизематозные изменений, так и процессы диффузного пневмосклерозирования, усугубляя нагрузку на правый желудочек и приводя к редукции малого круга кровообращения. Все это способствует необратимому повышению давления в легочной артерии. Применение ГБО в подгруппе 2а не явилось механизмом замедления описанных явлений. ГГТ как компонент лечения частично стабилизировал некоторые проявления (выбухание ствола легочной артерии и венозной гипертензии), но в основном не оказывал влияния на прогрессирующий характер пневмосклеротических изменений. В подгруппах группы Б результаты лечения были более оптимистичными, поскольку ГГТ позволяла снизить частоту венозной гипертензии 1 степени и стабилизировать частоту венозной гипертензии 2 степени, хотя на процессы пневмосклероза такое лечение влияния не оказывало, что и сказалось на его прогрессировании.

Таблица 13.5 – Динамика частоты некоторых признаков поражения малого круга кровообращения на этапах наблюдения

Признаки	Подгруппы группы А			Подгруппы группы Б		
	1а (n=45) (n=43) (n=40)	2а (n=44) (n=43) (n=41)	3а (n=43) (n=43) (n=42)	1б (n=44) (n=43) (n=41)	2б (n=42) (n=42) (n=41)	3б (n=43) (n=43) (n=42)
Венозная гипертензия 1 ст.	3(6,7%) 3(6,9%) 2(5,0%)	2(4,5%) 2(4,6%) 3(7,3%)	3(6,9%) 3(6,9%) 4(9,5%)	8(18,2%) ¹⁴⁷ 8(18,6%) ¹⁴⁷ 9(21,9%) ¹⁴⁷	7(16,7%) ²⁵⁸ 7(16,7%) ²⁵⁸ 8(19,5%) ²⁵⁸	8(18,6%) ³⁶⁹ 9(20,9%) ³⁶⁹ 11(26,2%) ³⁶⁹ ●▲
Венозная гипертензия 2 ст.	19(42,2%) 20(46,5%) 23(57,5%)●▲	18(40,9%) 18(41,9%) 20(48,8%)●▲	19(44,1%) 19(44,1%) 18(42,9%)	14(31,8%) ¹⁴⁷ 15(34,9%) ¹⁴⁷ 16(39,0%) ¹⁴⁷ ●	13(30,9%) ²⁵⁸ 13(30,9%) ²⁵⁸ 15(36,6%) ²⁵⁸	13(30,2%) ³⁶⁹ 13(30,2%) ³⁶⁹ 12(28,6%) ³⁶⁹
Выбухание ствола легочной артерии	11(24,4%) 11(25,6%) 17(42,5%)●▲	10(22,7%) 10(23,3%) 11(26,8%)	11(25,6%) 11(25,6%) 10(23,8%)	8(18,2%) ¹⁴⁷ 8(18,6%) ¹⁴⁷ 10(24,3%) ¹⁴ ●▲	8(19,0%) ²⁵⁸ 8(19,0%) ²⁵⁸ 9(21,9%) ²⁵	8(18,6%) ³⁶⁹ 8(18,6%) ³⁶⁹ 7(16,7%) ³⁶⁹
Диффузный пневмосклероз	28(62,2%) 28(65,1%) 34(85,0%)●▲	28(63,6%) 28(65,1%) 34(82,9%)●▲	27(62,8%) 27(62,8%) 33(78,6%)●▲	20(45,5%) ¹⁴⁷ 20(46,5%) ¹⁴⁷ 23(56,1%) ¹⁴⁷ ●▲	19(45,2%) ²⁵⁸ 19(45,2%) ²⁵⁸ 22(53,7%) ²⁵⁸ ●▲	20(46,5%) ³⁶⁹ 20(46,5%) ³⁶⁹ 22(52,4%) ³⁶⁹ ●▲
Очаговый пневмосклероз	6(13,3%) 7(16,3%) 10(25,0%)●▲	6(13,6%) 6(13,9%) 10(24,4%)●▲	6(13,9%) 6(13,9%) 9(21,4%)●▲	7(15,9%) 7(16,3%) 8(19,5%) ¹⁴	6(14,3%) 6(14,3%) 8(19,5%) ²⁵ ●▲	7(16,3%) 7(16,3%) 8(19,0%) ³⁶

Продолжение таблицы 13.5

Эмфизема легких	13(28,9%)	12(27,3%)	13(30,2%)	11(25,0%) ¹⁷	11(26,2%) ²⁸	11(25,6%) ³⁹
	14(32,6%)	13(30,2%)	13(30,2%)	11(25,6%) ¹⁴⁷	11(26,2%) ²⁵⁸	11(25,6%) ³⁶⁹
	16(40,0%)●▲	14(34,1%)●	13(30,9%)	13(31,7%) ¹ ●▲	12(29,3%) ²⁵	11(26,2%) ³⁶⁹
Увеличение контуров правых отделов сердца	6(13,3%)	5(11,4%)	6(13,9%)	4(9,1%) ¹⁷	3(7,1%) ²⁵⁸	3(6,9%) ³⁶⁹
	7(16,3%)	6(13,9%)	6(13,9%)	4(9,3%) ¹⁴⁷	3(7,1%) ²⁵⁸	3(6,9%) ³⁶⁹
	9(22,5%)●▲	7(17,1%)●	7(16,7%)	6(14,6%) ¹ ●▲	5(12,2%) ²⁵⁸ ●▲	4(9,5%) ³⁶⁹

Примечания: 1) В каждой клеточке с цифровыми данными приведены результаты, полученные на 3-х этапах исследования: I – исходно, II – через 6 месяцев, III – через 3 года; 2) 1 – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 1б статистически достоверны; 2 – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 2б статистически достоверны; 3 – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 3б статистически достоверны; 4 – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 1б статистически достоверны; 5 – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 2б статистически достоверны; 6 – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 3б статистически достоверны; 7 – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 1б статистически достоверны; 8 – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 2б статистически достоверны; 9 – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 3б статистически достоверны; ● – различия между аналогичными показателями на I и III этапах исследования статистически достоверны; ▲ – различия между аналогичными показателями на II и III этапах исследования статистически достоверны.

При анализе влияния разных режимов течения на частоту нарушений сердечного ритма оказалось, что традиционное лечение в подгруппе 1а не оказывало влияния на частоту ни суправентрикулярных, ни желудочковых экстрасистол, а также частоту гипертрофии ЛЖ, синусовой тахикардии, перегрузки правых отделов сердца, фибрилляции предсердий и негативных зубцов Т (см. табл. 13.6). Представленные нарушения обусловлены воздействием комплекса причин и механизмов, среди которых: кардиотоксическое влияние β_2 агонистов, дистрофия миокарда, прогрессирующая гипоксия, электрические нарушения, прогрессирование легочной гипертензии и формирование хронического легочного сердца. ГБО у представителей подгруппы 2а способствовала стилизации частоты суправентрикулярных и вентрикулярных аритмий, синусовой тахикардии за счет преимущественно воздействия на активацию метаболических процессов миокарда и уменьшение проявлений постоянной гипоксии. Вместе с тем, такое лечение не оказывало влияния ни на частоту дилатации правых отделов сердца, ни на ГЛЖ. ГГТ в подгруппе 3а позволила снизить частоту суправентрикулярных нарушений ритма, синусовой тахикардии и стабилизировать частоту желудочковой экстрасистолии, ГЛЖ (по нашим данным за счет активного воздействия на величину системного артериального давления), левосторонней атриодилатации. Результативность такого лечения в подгруппе 3б была выше, чем в подгруппе 3а, что проявилось в виде нарушений проводимости по правой ножке пучка Гиса, дилатации правых отделов сердца, фибрилляции предсердий и отрицательного зубца Т.

Таблица 13.6 – Динамика частоты ЭКГ-изменений у больных ХОБЛ на этапах наблюдения (%)

ЭКГ-изменения	Подгруппы группы А			Подгруппы группы Б		
	1а (n=45) (n=43) (n=40)	2а (n=44) (n=43) (n=41)	3а (n=43) (n=43) (n=42)	1б (n=44) (n=43) (n=41)	2б (n=42) (n=42) (n=41)	3б (n=43) (n=43) (n=42)
Суправентрикулярная экстрасистолическая аритмия	15(33,3%) 17(39,5%) Δ 19(47,5%) $\bullet\blacktriangle$	15(34,1%) 16(37,2%) 16(39,0%)	14(32,6%) 13(30,2%) 12(28,6%) \bullet	6(13,6%) ¹⁴⁷ 7(16,3%) ¹⁴⁶⁷ 10(24,3%) ¹⁴⁶⁷ $\bullet\blacktriangle$	5(11,9%) ²⁵⁸ 7(16,7%) ²⁵⁸ 8(19,5%) ²⁵⁸	5(11,6%) ³⁶⁹ 5(11,6%) ³⁹ 4(9,5%) ³⁹
Вентрикулярная экстрасистолическая аритмия	3(6,7%) 4(9,3%) 5(12,5%) \bullet	3(6,8%) 3(6,9%) 3(7,3%)	2(4,6%) 3(6,9%) 3(7,1%)	18(40,9%) ¹⁴⁷ 19(44,2%) ¹⁴⁶⁷ 21(51,2%) ¹⁴⁶⁷ $\bullet\blacktriangle$	17(40,5%) ²⁵⁸ 17(40,5%) ²⁵⁸ 18(43,9%) ²⁵⁸	17(39,5%) ³⁶⁹ 17(39,5%) ³⁹ 17(40,5%) ³
Блокада левой ножки пучка Гиса	1(2,2%) 1(2,3%) 4(10,0%) $\bullet\blacktriangle$	1(2,3%) 1(2,3%) 4(9,8%) $\bullet\blacktriangle$	1(2,3%) 1(2,3%) 4(9,5%) $\bullet\blacktriangle$	7(15,9%) ¹⁴⁷ 8(18,6%) ¹⁴⁶⁷ 12(29,3%) ¹⁴⁶⁷ $\bullet\blacktriangle$	6(14,3%) ²⁵⁸ 6(14,3%) ²⁵⁸ 9(21,9%) ²⁵⁸ $\bullet\blacktriangle$	7(16,3%) ³⁶⁹⁹ 7(16,3%) ³⁹ 8(19,0%) ³⁹
Удлинение интервала Q-T	4(8,8%) 6(13,9%) Δ 7(17,5%) \bullet	5(11,4%) 5(11,6%) 5(12,2%)	5(11,6%) 5(11,6%) 5(11,9%)	6(13,6%) 6(13,9%) 9(21,9%) ¹⁴⁷ \bullet	5(11,9%) 5(11,9%) 7(17,1%) ⁵⁸ $\bullet\blacktriangle$	6(13,9%) 6(13,9%) 6(14,3%)
Блокада правой ножки пучка Гиса	6(13,3%) 6(13,9%) 8(20,0%) $\bullet\blacktriangle$	6(13,6%) 6(13,9%) 8(18,6%) $\bullet\blacktriangle$	5(11,6%) 6(13,9%) 8(19,0%) $\bullet\blacktriangle$	2(4,5%) ¹⁴⁷ 3(6,9%) ¹⁴⁶⁷ 3(7,3%) ¹⁴⁶⁷	1(2,4%) ²⁵⁸ 2(4,7%) ²⁵⁸ 3(7,3%) ²⁵⁸	1(2,3%) ³⁶⁹ 2(4,6%) ³⁹ 3(7,1%) ³⁹

Продолжение таблицы 13.6

Гипертрофия ЛЖ	19(42,2%) 21(48,8%) Δ 22(55,0%) \bullet	18(40,9%) 19(44,2%) 20(48,8%) \bullet	19(44,2%) 19(44,2%) 20(47,6%)	25(56,8%) ¹⁴⁷ 26(60,5%) ¹⁴⁶⁷ 28(68,3%) ¹⁴⁶⁷ \bullet	24(57,1%) ²⁵⁸ 25(59,5%) ²⁵⁸ 26(63,4%) ²⁵⁸	24(55,8%) ³⁶⁹ 24(55,8%) ³⁹ 25(59,5%) ³⁹
Синусовая тахикардия	33(73,3%) 35(81,4%) Δ 37(92,5%) \bullet \blacktriangle	33(75,0%) 34(79,1%) 34(82,9%)	33(76,7%) 36(83,7%) Δ 31(73,8%) \bullet \blacktriangle	35(79,5%) 36(83,7%) ⁴⁶ 37(90,2%) ⁴⁶⁷ \bullet	34(80,9%) ² 34(80,9%) ⁸ 34(82,9%) ²⁸	34(79,1%) 37(80,0%) ³ Δ 31(73,8%) ³ \bullet \blacktriangle
Гипертрофия/дилатация/ перегрузка правого предсердия	15(33,3%) 16(37,2%) 22(55,0%) \bullet \blacktriangle	15(34,1%) 16(37,2%) 20(48,8%) \bullet \blacktriangle	14(32,6%) 14(32,6%) 16(38,1%) \bullet \blacktriangle	10(22,7%) ¹⁴⁷ 10(23,4%) ¹⁶⁷ 13(31,7%) ¹⁶⁷ \bullet \blacktriangle	9(21,4%) ²⁵⁸ 9(21,4%) ²⁵ 12(29,3%) ²⁵ \bullet \blacktriangle	9(20,9%) ³⁶⁹ 9(20,9%) ⁹ 9(21,4%) ⁹
Гипертрофия/дилатация/ перегрузка левого предсердия	7(15,6%) 8(18,6%) 12(30,0%) \bullet \blacktriangle	7(15,9%) 8(18,6%) 10(24,4%) \bullet \blacktriangle	7(16,3%) 8(18,6%) 8(19,0%)	18(40,9%) ¹⁴⁷ 19(44,2%) ¹⁶⁷ 22(53,7%) ¹⁶⁷ \bullet \blacktriangle	17(40,5%) ²⁵⁸ 17(40,5%) ²⁵ 20(48,7%) ²⁵ \bullet \blacktriangle	17(39,5%) ³⁶⁹ 18(41,9%) ⁹ 19(45,2%) ⁹ \bullet
Гипертрофия/дилатация/ перегрузка правого желудочка	6(13,3%) 7(16,3%) 9(22,5%) \bullet \blacktriangle	6(13,6%) 7(16,3%) 9(21,9%) \bullet \blacktriangle	5(11,6%) 6(13,9%) 7(16,7%) \bullet	2(4,5%) ¹⁴⁷ 2(4,6%) ¹⁶⁷ 4(9,8%) ¹⁶⁷ \bullet \blacktriangle	1(2,4%) ²⁵⁸ 2(4,8%) ²⁵ 3(7,3%) ²⁵	2(4,6%) ³⁶⁹ 2(4,6%) ⁹ 2(4,7%) ⁹
Патологические зубцы Q	- - 2(5,0%)	- - 1(2,4%)	- - -	2(4,5%) 4(9,3%) 8(19,5%) ¹ \bullet \blacktriangle	3(7,1%) 3(7,1%) 5(12,2%) ²⁵ \bullet \blacktriangle	2(4,6%) 2(4,6%) 4(9,5%) \bullet \blacktriangle
Фибрилляция предсердий	1(2,2%) 3(6,9%) Δ 6(15,0%) \bullet \blacktriangle	1(2,3%) 3(6,9%) Δ 6(14,6%) \bullet \blacktriangle	1(2,3%) 1(2,3%) 2(4,7%)	13(29,5%) ¹⁴⁷ 14(32,6%) ¹⁶⁷ 16(39,0%) ¹⁶⁷ \bullet \blacktriangle	12(28,6%) ²⁵⁸ 12(28,6%) ²⁵ 13(31,7%) ²⁵	13(39,5%) ³⁶⁹ 12(27,9%) ⁹ 10(23,8%) ⁹ \bullet \blacktriangle

Окончание таблицы 13.6

Негативные зубцы Т	2(4,4%)	2(4,5%)	1(2,3%)	7(15,9%) ¹⁴⁷	8(19,0%) ²⁵⁸	7(16,3%) ³⁶⁹
	4(9,3%) \triangle	3(6,9%)	3(6,9%) \triangle	7(16,3%) ¹⁶⁷	8(19,0%) ²⁵	6(13,9%) ⁹
	6(15,0%) $\bullet\blacktriangle$	6(14,6%) $\bullet\blacktriangle$	5(11,9%) $\bullet\blacktriangle$	9(21,9%) ¹⁶⁷ $\bullet\blacktriangle$	9(21,9%) ²⁵	5(11,9%) \bullet

Примечания к таблицам 13.6 и 13.7 1) В каждой клеточке с цифровыми данными приведены результаты, полученные на 3-х этапах исследования: I – исходно, II – через 6 месяцев, III – через 3 года; 2) ¹ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 1б статистически достоверны; ² – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 2б статистически достоверны; ³ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 3б статистически достоверны; ⁴ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 1б статистически достоверны; ⁵ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 2б статистически достоверны; ⁶ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 3б статистически достоверны; ⁷ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 1б статистически достоверны; ⁸ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 2б статистически достоверны; ⁹ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 3б статистически достоверны; \triangle – различия между аналогичными показателями на I и II этапах исследования статистически достоверны; \bullet – различия между аналогичными показателями на I и III этапах исследования статистически достоверны; \blacktriangle – различия между аналогичными показателями на II и III этапах исследования статистически достоверны.

По результатам анализа динамики типов variability АД на фоне разных режимов терапии оказалось, что в подгруппе 1а, частота физиологического Dipper типа достоверно снизилась за счет появления на 2-м этапе Night-peaker типа (см. табл. 13.7). Приведенные данные свидетельствуют о прогрессирующем, преимущественно ночном характере артериальной гипертензии. В подгруппе 2а частота типов variability АД оставалась практически без изменений. В подгруппе 3а частота Dipper типа достоверно выросла, а Non-dipper типа достоверно снизилась за счет реклассификации части больных в Dipper тип. Таким образом, ГГТ как компонент комплексного лечения у больных с пылевым вариантом ХОБЛ позволяет оказывать влияние на величину системного АД за счет активации NO-зависимой вазодилатации. В подгруппе 1б изменения были не столь выраженными. Так, если стандартная терапия в подгруппе 1б приводила к неинтенсивному снижению частоты Dipper и Non-dipper типов и увеличению Night-peaker, то в подгруппе 2б динамики Dipper и Non-dipper не было, а частота Night-peaker типа, напротив, снижалась. В подгруппе 3б происходил рост частоты Dipper пациентов при неизменной частоте Non-dipper достоверного снижения Night-peaker типов.

Одним из значимых механизмов, лежащих в основе влияния ГГТ на сосудистый тонус, является интенсификация синтеза / высвобождения оксида азота. Полагают, что данный механизм лежит в основе как системной, так и локальной (пульмональной) вазодилатации, что и позволяет с одной стороны достичь приемлемых цифр системного АД и давления крови в лёгочной артерии, а с другой приблизить суточные колебания давления к физиологическим значениям. Данные, представленные в таблице 13.8 как раз и демонстрируют эту возможность, заключающуюся в статистически достоверном снижении величины ОПСС на фоне ГГТ. Вместе с тем, у больных с непылевым ХОБЛ реверсия ОПСС была значимо более эффективна, чем при пылевой ХОБЛ, что обусловлено, по нашему мнению, большей частотой приема антигипертензивных средств в группе Б.

Таблица 13.7 – Динамика частоты суточных биоритмов артериального давления у больных ХОБЛ на этапах наблюдения (абс., %)

Типы суточной вариабельности АД	Подгруппы группы А			Подгруппы группы Б		
	1а (n=45) (n=43) (n=40)	2а (n=44) (n=43) (n=41)	3а (n=43) (n=43) (n=42)	1б (n=44) (n=43) (n=41)	2б (n=42) (n=42) (n=41)	3б (n=43) (n=43) (n=42)
Dipper	26(57,8%) 24(55,8%) Δ 17(42,5%) $\bullet\blacktriangle$	25(56,8%) 25(58,1%) 23(56,1%) $\bullet\blacktriangle$	24(55,8%) 25(58,1%) 26(61,9%) \bullet	7(15,9%) ¹⁴⁷ 6(13,9%) ¹⁴⁷ 5(12,2%) ¹⁴⁷ \bullet	6(14,3%) ²⁵⁸ 6(14,3%) ²⁵⁸ 6(14,6%) ²⁵⁸	7(16,3%) ³⁶⁹ 9(20,9%) ³⁶⁹ Δ 10(23,8%) ³⁶⁹ \bullet
Non-dipper	18(40,0%) 18(41,9%) 18(45,0%)	18(40,9%) 18(41,9%) 17(41,5%)	18(41,9%) 18(41,9%) 16(38,1%) $\bullet\blacktriangle$	25(56,8%) ¹⁴⁷ 23(53,5%) ¹⁴⁷ Δ 21(51,2%) ¹⁴⁷ $\bullet\blacktriangle$	25(59,5%) ²⁵⁸ 25(59,5%) ²⁵⁸ 25(60,9%) ²⁵⁸	25(58,1%) ³⁶⁹ 27(62,8%) ³⁶⁹ Δ 26(61,9%) ³⁶⁹
Over (hyper)- dipper	1(2,2%) - -	1(2,3%) - -	1(2,3%) - -	- - -	- - -	- - -
Night-peaker	- 1(2,3%) 5(12,5%)	- - -	- - -	12(27,3%) ¹ 14(32,6%) ¹ Δ 15(36,6%) ¹ \bullet	12(28,6%) ² 12(28,6%) ² 10(24,4%) ² $\bullet\blacktriangle$	11(25,6%) ³ 7(16,3%) ³ Δ 6(14,3%) \bullet

Таблица 13.8 – Динамика ОПСС у больных ХОБЛ на этапах наблюдения и у здоровых

Этапы наблюдения	Подгруппы группы А				Подгруппы группы Б			
	1а	2а	3а	4а	1б	2б	3б	4б
I	1228,1± 3,96**	1226,0± 3,33**	1237,6± 3,18**	929,4± 3,85	1018,9± 3,78 ^{147**}	1020,2± 3,40 ^{258**}	1022,0± 3,90 ^{36**}	880,3± 3,77*
II	1239,2± 2,99** [△]	1230,3± 3,70**	1235,9± 2,25**		1029,6± 3,39 ^{147**} [△]	1022,3 ±2,50 ^{258**} [△]	1002,3± 3,36 ^{369**} [△]	
III	1250,6± 3,16** ^{●▲}	1236,7± 3,02** [●]	1234,3± 2,90**		1058,9± 3,28 ^{147**} ^{●▲}	1018,8± 2,91 ^{258**}	988,6± 3,40 ^{369**} ^{●▲}	

Примечание.

¹ - различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 1б статистически достоверны; ² – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 2б статистически достоверны; ³ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 3б статистически достоверны; ⁴ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 1б статистически достоверны; ⁵ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 2б статистически достоверны; ⁶ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 3б статистически достоверны; ⁷ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 1б статистически достоверны; ⁸ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 2б статистически достоверны; ⁹ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 3б статистически достоверны; * – различия между аналогичными показателями в подгруппах здоровых (4а и 4б) статистически достоверны; ** – различия между аналогичными показателями у больных и здоровых в каждой из групп (А и Б) статистически достоверны; [△] – различия между аналогичными показателями на I и II этапах исследования статистически достоверны; ● – различия между аналогичными показателями на I и III этапах исследования статистически достоверны; ▲ – различия между аналогичными показателями на II и III этапах исследования статистически достоверны.

Частота структурных изменений сердца, представленная в таблице 13.9, была больше в группе Б. К ним относятся: уплотнение / фиброз клапанного аппарата, уплотнение дуги аорты, митральная регургитация, дилатация левого предсердия, гипертрофия межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ, зоны акинеза и снижение сократительной функции ЛЖ. Эти различия, по нашему мнению, обусловлены более старшим контингентом больных в этой группе и, соответственно, более выраженными склеротическими и атеросклеротическими изменениями, более высокой вероятностью инфарктных изменений. Напротив, такие изменения, как лёгочная и трикуспидальная регургитация, дилатация правых отделов сердца были преимущественно характерными для представителей группы А. При сравнении подгрупп группы А оказалось, что разное лечение в подгруппах 1а и 2а не оказывало влияния на частоту всех признаков. Речь идет об увеличении частоты пульмональной и трикуспидальной регургитации как следствиях лёгочной гипертензии и хронического лёгочного сердца. Лечение в подгруппе 3а позволило снизить частоту уплотнения дуги аорты, митральной регургитации, расширения правых отделов сердца, стабилизировать гипертрофические процессы. Мы полагаем, что в основе таких эффектов лежит системная и локальная (пульмональная) вазодилатация, позволившая снизить системное давление и давление в легочной артерии, а также замедлить течение атеросклероза.

По результатам оценивания параметров липидограммы у больных пылевой ХОБ оказалось, что базисная терапия статинами оказывает позитивный эффект на некоторые показатели, однако основной гиполипидемический эффект развивается отсроченно, в связи с чем достоверно снижение ОХ наблюдалось только на этапе 3 по сравнению с исходными данными (табл. 13.10). При этом, по степени изменения параметров подгруппы 1а и 2а были идентичными и мало различимыми статистически. Отличие от них, в подгруппе 3а отмечено не только более интенсивное, но и достоверно более значимое снижение ОХ и ТГ на фоне увеличения ХС ЛПВП.

Таблица 13.9 – Динамика частоты структурно-функциональных изменений сердца у больных ХОБЛ на этапах наблюдения (абс., %)

Структурно-функциональные изменения сердца	Группа А			Группа Б		
	1а (n=45) (n=43) (n=40)	2а (n=44) (n=43) (n=41)	3а (n=43) (n=43) (n=42)	1б (n=44) (n=43) (n=41)	2б (n=42) (n=42) (n=41)	3б (n=43) (n=43) (n=42)
Уплотнение / фиброз митрального клапана	13(28,9%) 14(32,6%) 15(37,5%)●	13(29,5%) 14(32,6%) 15(36,6%)●	12(27,9%) 13(30,2%) 14(33,3%)●	25(56,8%) ¹⁴⁷ 26(60,5%) ¹⁴⁷ 29(70,7%) ¹⁴⁷ ●▲	24(57,1%) ²⁵⁸ 25(59,5%) ²⁵⁸ 29(70,7%) ²⁵⁸ ●▲	24(55,8%) ³⁶⁹ 25(58,1%) ³⁶⁹ 28(66,7%) ³⁶⁹ ●▲
Уплотнение / фиброз аортального клапана	7(15,6%) 7(16,3%) 8(20,0%)	7(15,9%) 7(16,3%) 8(19,5%)	7(16,3%) 7(16,3%) 8(19,0%)	12(27,3%) ¹⁴⁷ 12(27,9%) ¹⁴⁷ 13(31,7%) ¹⁴⁷	13(30,9%) ²⁵⁸ 13(30,9%) ²⁵⁸ 14(34,1%) ²⁵⁸	12(27,9%) ³⁶⁹ 12(27,9%) ³⁶⁹ 13(30,9%) ³⁶⁹
Уплотнение дуги аорты	2(4,4%) 2(4,7%) 4(10,0%)●▲	2(4,5%) 2(4,7%) 4(9,8%)●▲	1(2,3%) 2(4,7%) 3(7,1%)	8(18,2%) ¹⁴⁷ 8(18,6%) ¹⁴⁷ 10(24,4%) ¹⁴⁷ ▲	8(19,0%) ²⁵⁸ 8(19,0%) ²⁵⁸ 10(24,4%) ²⁵⁸ ●▲	8(18,6%) ³⁶⁹ 8(18,6%) ³⁶⁹ 10(23,8%) ³⁶⁹ ●▲
Митральная регургитация	14(31,1%) 16(37,2%)△ 18(45,0%)●▲	14(31,8%) 16(37,2%)△ 17(41,5%)●	13(30,2%) 14(32,6%) 14(33,3%)	13(18,6%) 17(39,5%) ⁷ △ 19(46,3%) ¹⁴⁷ ●▲	12(28,6%) 17(40,5%) ⁸ △ 19(46,3%) ⁵⁸ ●▲	12(27,9%) ³⁶⁹ 13(30,2%) ³⁶⁹ 14(33,3%) ³⁶⁹ ●
Трикуспидальная регургитация	10(22,2%) 13(30,2%)△ 15(37,5%)●▲	10(22,7%) 13(30,2%)△ 15(36,6%)●▲	9(20,9%) 11(25,6%)△ 13(30,9%)●▲	3(6,8%) ¹⁴⁷ 5(11,6%) ¹⁴⁷ △ 8(19,5%) ¹⁴⁷ ●▲	2(4,8%) ²⁵⁸ 5(11,9%) ²⁵⁸ △ 7(17,1%) ²⁵⁸ ●▲	3(6,9%) ³⁶⁹ 4(9,3%) ³⁶⁹ 5(11,9%) ³⁶⁹ ●

Продолжение таблицы 13.9

Дилатация левого предсердия	5(11,1%) 6(13,9%) 7(17,5%)●	5(11,4%) 6(13,9%) 7(17,1%)●	4(9,3%) 5(11,6%) 6(14,3%)●	16(36,4%) ⁴¹⁷ 17(39,5%) ¹⁴⁷ 19(46,3%) ¹⁴⁷ ●▲	15(35,7%) ²⁵⁸ 17(40,5%) ²⁵⁸ 19(46,3%) ²⁵⁸ ●▲	15(34,9%) ³⁶⁹ 17(39,5%) ³⁶⁹ △ 19(45,2%) ³⁶⁹ ●▲
Дилатация ЛЖ	- 1(2,3%) 2(5,0%)	- 1(2,3%) 2(4,9%)	- 1(2,3%) 1(2,4%)	3(6,8%) 3(6,9%) ¹⁴⁷ 5(12,2%) ¹⁴⁷ ●	4(9,5%) 4(9,5%) ²⁵⁸ 5(12,2%) ²⁵⁸	3(6,9%) 3(6,9%) ³⁶⁹ 4(9,5%) ³⁶⁹
Дилатация правого предсердия	11(24,4%) 12(27,9%) 16(40,0%)●▲	11(25,0%) 12(27,9%) 16(4,9%)●▲	10(23,3%) 10(23,3%) 12(28,6%)●▲	3(6,8%) ¹⁴⁷ 3(6,9%) ¹⁴⁷ 5(11,6%) ¹⁴⁷ ●▲	2(4,8%) ²⁵⁸ 3(7,1%) ²⁵⁸ 5(12,2%) ²⁵⁸ ●▲	3(6,9%) ³⁶⁹ 3(6,9%) ³⁶⁹ 3(7,1%) ³⁶⁹
Дилатация правого желудочка	2(4,4%) 2(4,6%) 4(10,0%)●▲	2(4,5%) 2(4,6%) 4(9,8%)●▲	2(4,3%) 2(4,6%) 3(7,1%)	- 1(2,3%) 2(4,9%) ¹⁴	- 1(2,4%) 2(4,9%) ²⁵	- 1(2,3%) 1(2,4%) ³⁶⁹
Гипертрофия межжелудочковой перегородки	7(15,6%) 7(16,3%) 9(22,5%)●▲	7(15,9%) 7(16,3%) 9(21,9%)●▲	7(16,3%) 7(16,3%) 8(19,0%)	18(40,9%) ¹⁴⁷ 18(41,9%) ¹⁴⁷ 20(48,8%) ¹⁴⁷ ●▲	17(40,5%) ²⁵⁸ 18(42,9%) ²⁵⁸ 20(48,8%) ²⁵⁸ ●▲	17(39,5%) ³⁶⁹ 18(41,8%) ³⁶⁹ 18(42,9%) ³⁶⁹
Гипертрофия задней стенки ЛЖ	2(4,4%) 2(4,6%) 3(7,5%)	2(4,5%) 2(4,6%) 3(7,3%)	2(4,3%) 2(4,6%) 1(2,4%)	6(13,6%) ¹⁴⁷ 6(13,9%) ¹⁴⁷ 9(21,9%) ¹⁴⁷ ●▲	5(11,9%) ²⁵⁸ 6(14,3%) ²⁵⁸ 7(17,4%) ²⁵⁸ ●	5(11,6%) ⁶⁹ 5(11,6%) ³⁶⁹ 5(11,9%) ³⁶⁹
Пульмональная регургитация	6(13,3%) 7(16,3%) 10(25,0%)●▲	6(13,6%) 7(16,3%) 9(21,9%)●▲	5(11,6%) 5(11,6%) 6(14,3%)	2(4,5%) ¹⁴⁷ 2(4,6%) ¹⁴⁷ 4(9,8%) ¹⁴⁷ ●▲	1(2,4%) ²⁵⁸ 2(4,8%) ²⁵⁸ 4(9,8%) ²⁵⁸ ●▲	2(4,3%) ⁶⁹ 2(4,3%) ³⁶⁹ 2(4,8%) ³⁶⁹

Окончание таблицы 13.9

Постинфарктные зоны акинеза	- 1(2,3%) 2(5,0%)	- 1(2,3%) 2(4,9%)	- 1(2,3%) 1(2,4%)	5(11,4%) 6(13,9%) ¹⁴⁷ 9(21,9%) ¹⁴⁷ ●▲	4(9,5%) 6(14,3%) ²⁵⁸ △ 9(9,8%) ²⁵⁸ ●▲	5(11,6%) 5(11,6%) ³⁶⁹ 6(14,3%) ³⁶⁹
Снижение сократительной способности левого желудочка	- 1(2,3%) 2(5,0%)	- 1(2,3%) 2(4,9%)	- 1(2,3%) 2(4,8%)	3(6,8%) 4(9,3%) ¹⁴⁷ 5(12,2%) ¹⁴⁷ ●	2(4,8%) 4(9,5%) ²⁵⁸ △ 5(12,2%) ²⁵⁸ ●	3(6,9%) 3(6,9%) ³⁶⁹ 4(9,5%) ³⁶⁹

Примечания к таблицам 13.9 и 13.10: 1) В каждой клеточке с цифровыми данными приведены результаты, полученные на 3-х этапах исследования: I – исходно, II – через 6 месяцев, III – через 3 года; 2) ¹ - различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 1б статистически достоверны; ² – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 2б статистически достоверны; ³ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 3б статистически достоверны; ⁴ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 1б статистически достоверны; ⁵ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 2б статистически достоверны; ⁶ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 3б статистически достоверны; ⁷ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 1б статистически достоверны; ⁸ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 2б статистически достоверны; ⁹ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 3б статистически достоверны; △ – различия между аналогичными показателями на I и II этапах исследования статистически достоверны; ● – различия между аналогичными показателями на I и III этапах исследования статистически достоверны; ▲ – различия между аналогичными показателями на II и III этапах исследования статистически достоверны.

Таблица 13.10 – Динамика показателей липидограммы крови у больных ХОБЛ и у здоровых (M±m, ммоль/л)

Показатели	Группа А				Группа Б			
	1а (n=45)	2а (n=44)	3а (n=43)	4а (n=40)	1б (n=44)	2б (n=42)	3б (n=43)	4б (n=40)
ОХ	6,6±0,04** 6,2±0,02 6,0±0,03	6,6±0,03** 6,2±0,06 6,0±0,02	6,7±0,03** 6,2±0,04△ 5,0±0,05●	4,5±0,04	7,5±0,03 ^{147**} 6,8±0,08△ 6,4±0,02●	7,4±0,04 ^{258**} 6,7±0,06△ 6,3±0,02●	7,4±0,04 ^{369**} 6,2±0,05△ 5,6±0,04●	6,0±0,02*
ТГ	1,2±0,01** 1,1±0,02 1,0±0,03	1,2±0,02** 1,2±0,01 1,1±0,02	1,2±0,02** 1,0±0,04 0,8±0,03●	0,9±0,01	1,4±0,01** 1,3±0,02 1,2±0,03	1,5±0,02 ^{258**} 1,4±0,02 1,2±0,01●	1,5±0,02 ^{369**} 1,2±0,01△ 0,9±0,03●	1,0±0,01
ХС ЛПВП	0,59±0,02** 0,64±0,03 0,69±0,04	0,58±0,01** 0,63±0,02 0,70±0,03	0,59±0,01** 0,69±0,02△ 0,88±0,04●	1,8±0,02	0,44±0,04 ^{147**} 0,49±0,05 0,55±0,06	0,45±0,04 ^{258**} 0,50±0,01△ 0,56±0,02	0,45±0,04 ^{369**} 0,59±0,03△ 0,79±0,02●	1,3±0,02*
ХС ЛПНП	4,02±0,06** 3,92±0,10 3,20±0,09	4,10±0,07** 3,88±0,08 3,17±0,12	4,08±0,05** 3,51±0,06△ 2,24±0,09●	1,5±0,01	5,80±0,04 ^{147**} 5,20±0,12△ 4,86±0,18	5,81±0,08 ^{258**} 5,18±0,03△ 4,80±0,10●	5,81±0,09 ^{369**} 5,01±0,11△ 4,20±0,12●	1,9±0,01*
ХС ЛПОНП	0,6±0,01** 0,5±0,03 0,4±0,01	0,6±0,02** 0,5±0,02 0,4±0,04	0,6±0,02** 0,4±0,01 0,3±0,03●	0,2±0,01	0,9±0,02 ^{147**} 0,8±0,04 0,6±0,05	0,9±0,02 ^{258**} 0,8±0,03 0,7±0,01	0,9±0,02 ^{369**} 0,7±0,01△ 0,5±0,03●	0,4±0,01*

Следует отметить, что ХС ЛПНП И ЛПОНП хотя и претерпели достоверное уменьшение, однако так и не сравнялись с аналогичными у здоровых людей. У представителей группы Б, которые имели более тяжелые нарушения липидограммы, изменения по сравнению с группой А были менее значимыми, а реверсия была менее выраженной. Только ГГТ как компонент лечебной программы способствовала потенцированию гиполипидемической терапии как у больных с пылевым, так и с не пылевым вариантом заболевания.

13.2 Отдаленные результаты лечения у больных ХОБЛ, ассоциированной с дислипидемией

При анализе эффективности терапии в отдаленный промежуток времени оказалось, что у больных 3а группы на фоне ГГТ было в 2 раза меньше неблагоприятных результатов лечения ($\chi^2=5,89$, $p=0,001$), чем при стандартном лечении в подгруппе 1а (см. табл. 13.11). При этом в этой же подгруппе частота критерия «без перемен» была на 14,3 % меньше ($\chi^2=4,22$, $p=0,02$), чем в подгруппе 1а и на 8,2 % меньше ($\chi^2=4,06$, $p=0,03$), чем в подгруппе с ГБО (подгруппа 2а). При этом стойко позитивные результаты лечения были получены в этой подгруппе с ГГТ на 14% больше ($\chi^2=5,51$, $p=0,00$), чем в подгруппе 1а и на 9,2% чаще ($\chi^2=3,83$, $p=0,04$), чем в подгруппе ХОБЛ пылевой этиологии с ГБО. В группе больных Б результаты лечения с использованием ГГТ были лучше, чем у пациентов группы А. Это характеризовалось как достоверно меньшей численностью пациентов с негативными результатами терапии ($\chi^2=5,70$, $p=0,009$), так и с незначительным улучшением ($\chi^2=4,70$, $p=0,02$) и стойким значительным улучшением ($\chi^2=4,50$, $p=0,03$).

Таблица 13.11 – Эффективность лечения больных ХОБЛ в отдаленном периоде наблюдения

Критерии эффективности	Подгруппы группы А			Подгруппы группы Б		
	1а (n=40)	2а (n=41)	3а (n=42)	1б (n=41)	2б (n=41)	3б (n=42)
Стойкое прогрессивное ухудшение	6(15,0%)	5(12,2%)	3(7,1%)	3(7,3%) ¹⁴	2(4,9%) ²⁵	1(2,4%) ³⁶⁹
Без перемен	20(50,0%)	18(43,9%)	15(35,7%)	17(41,5%) ¹⁷	21(51,2%) ⁵⁸	15(35,7%) ³⁶
Незначительное улучшение	12(30,0%)	14(34,1%)	16(38,1%)	15(36,6%) ¹	15(36,6%) ²	17(40,5%) ³⁶
Стойкое значительное улучшение	2(5,0%)	4(9,8%)	8(19,0%)	6(14,6%) ¹⁴⁷	7(17,1%) ²⁵	9(21,4%) ³⁶

Примечания:

1) В каждой колонке таблицы представлен процент по отношению к общему количеству выживших пациентов через год наблюдения;

2)¹ - различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 1б статистически достоверны; ² – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 2б статистически достоверны; ³ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 3б статистически достоверны; ⁴ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 1б статистически достоверны; ⁵ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 2б статистически достоверны; ⁶ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 3б статистически достоверны; ⁷ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 1б статистически достоверны; ⁸ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 2б статистически достоверны; ⁹ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 3б статистически достоверны.

На эффективность лечения оказывали влияние такие факторы, как: пылевая этиология ХОБЛ ($\chi^2=8,90$, $p<0,001$), присутствие диастолической дисфункции ($\chi^2=4,22$, $p=0,04$), гиперактивность симпатoadренальной системы ($\chi^2=4,87$, $p=0,02$), степень расширения правого предсердия ($\chi^2=4,52$, $p=0,03$), наличие полиморфизма гена TNF- α ($\chi^2=6,40$, $p=0,0002$), тахикардии ($\chi^2=5,45$, $p=0,01$), присутствие аутоиммунных нарушений ($\chi^2=4,06$, $p=0,04$), величина ОФВ₁ ($\chi^2=7,66$, $p<0,003$) и DLCO ($\chi^2=5,10$, $p=0,01$), микроциркуляторные ($\chi^2=4,54$, $p=0,03$) и тромбоагрегационные нарушения ($\chi^2=4,26$, $p=0,04$) и дислипидемия ($\chi^2=5,45$, $p=0,004$) (см. табл. 3.12).

В группе больных с не пылевой этиологией ХОБЛ на эффективность лечения влияли такие факторы, как длительность заболевания ($\chi^2=4,20$, $p=0,04$), наличие диастолических нарушений ЛЖ ($\chi^2=4,70$, $p=0,03$), гиперреактивность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы ($\chi^2=4,24$, $p=0,03$), тахикардальный синдром ($\chi^2=4,06$, $p=0,04$), дилатация правого предсердия ($\chi^2=5,31$, $p=0,009$), величина ОФВ₁ ($\chi^2=8,12$, $p<0,001$) и DLCO ($\chi^2=7,80$, $p<0,004$), нарушения фагоцитарных реакций ($\chi^2=4,29$, $p=0,04$), вязкостно-тромбоагрегационные нарушения ($\chi^2=4,98$, $p=0,02$) и дислипидемия ($\chi^2=4,49$, $p=0,03$).

Важным показателем влияния лечения на эффективность лечебных мероприятий является продолжительность жизни пациентов. В результате проведенных нами исследований установлено, что на величину данного показателя в группе 3а оказывали достоверное влияние следующие факторы: степень расширения правого предсердия, наличие макроцитоза, нарушение тромбоцитарных коопераций, гипертромбоксемия, дефицит оксида азота, фагоцитарные и аутоиммунные нарушения (табл. 13.13).

Таблица 13.12 – Уровень достоверности (p) влияния отдельных факторов на эффективность лечения больных ХОБЛ в отдаленном периоде наблюдения

Факторы	Группа А			Группа Б		
	1а (n=40)	2а (n=41)	3а (n=42)	1б (n=41)	2б (n=41)	3б (n=42)
Возраст	0,35	0,30	0,18	0,20	0,31	0,40
Длительность ХОБЛ	0,09	0,15	0,25	0,03	0,04	0,02
Пылевая этиология ХОБЛ	0,001	0,01	0,02	-	-	-
Диастолическая дисфункция ЛЖ	0,02	0,03	0,04	0,01	0,02	0,02
Гиперактивность РААС	0,09	0,14	0,22	0,03	0,02	0,04
Гиперадреналурия	0,02	0,04	0,03	0,08	0,13	0,18
Тахикардальный синдром	0,04	0,03	0,02	0,02	0,04	0,03
Желудочковые нарушения ритма	0,02	0,06	0,08	0,01	0,02	0,04
Левосторонняя атриомегалия	0,28	0,30	0,28	0,02	0,03	0,04
Правосторонняя атриомегалия	0,02	0,01	0,03	0,02	0,03	0,01
Легочная гипертензия	0,001	0,005	0,009	0,02	0,01	0,04
ОФВ ₁	0,006	0,007	0,002	0,03	0,001	0,01
DLCO	0,02	0,03	0,01	0,06	0,05	0,10

Продолжение таблицы 13.12

Генетический полиморфизм TNF- α	0,03	0,01	0,02	0,18	0,07	0,06
Фагоцитарные нарушения	0,06	0,05	0,11	0,02	0,04	0,04
Аутоиммунные нарушения	0,002	0,008	0,006	0,06	0,10	0,05
Микроциркуляторные нарушения	0,009	0,004	0,003	0,05	0,06	0,09
Вязкостные и тромбоагрегационные нарушения	0,03	0,01	0,02	0,04	0,03	0,03
Дислипидемия	0,002	0,009	0,001	0,02	0,04	0,04

Таблица 13.13 –Уровень достоверности (p) влияние отдельных факторов на продолжительность жизни больных ХОБЛ

Факторы	Подгруппы группы А			Подгруппы группы Б		
	1а (n=40)	2а (n=41)	3а (n=42)	1б (n=41)	2б (n=41)	3б (n=42)
Диастолическая дисфункция	0,22	0,17	0,15	0,003	0,01	0,006
Дилатация левого предсердия	0,25	0,11	0,09	0,02	0,04	0,03
Дилатация правого предсердия	0,01	0,01	0,04	0,10	0,05	0,07
Макроцитоз	0,04	0,02	0,005	0,02	0,007	0,02
Гиперадреналурия	0,11	0,20	0,13	0,07	0,08	0,06
Тромбоцитарные нарушения	0,02	0,04	0,03	0,01	0,002	0,004
Гиперальдостеронемия	0,17	0,24	0,32	0,04	0,03	0,01
Гипертромбоксемия	0,02	0,03	0,04	0,006	0,005	0,008
ГипоNO-емия	0,001	0,004	0,007	0,05	0,04	0,04
Фагоцитарные нарушения	0,01	0,02	0,04	0,13	0,18	0,20
Аутоиммунные нарушения	0,03	0,001	0,007	0,24	0,10	0,15
Дислипидемия	0,001	0,006	0,002	0,02	0,01	0,01

Весьма важным является влияние отдельных компонентов комплексной терапии на эффективность лечебных мероприятий. Так, у представителей подгруппы 3а таковыми явились: ингаляционные кортикостероиды и ГГТ (табл. 13.14). В подгруппе 2а – продленные β_2 агонисты, ингаляционные ГКГ и ГБО, в подгруппе 1а – антагонисты кальциевых каналов, которые назначались как компонент лечения легочной гипертензии, бета-2 агонисты и ингаляционные ГКГ. Статины оказались высоко эффективным классом во всех подгруппах группы А, с максимальной эффективностью при сочетании с ГГТ.

Таблица 13.14 – Степень влияния (D) и достоверность влияния (p) отдельных компонентов терапии на эффективность лечения больных ХОБЛ пылевой этиологии

Группы	1	2	3	4	5	6	7	8
1а	0,41	1,53	0,82	3,80	3,12	-	-	3,08
	0,23	0,04	0,31	0,04	0,03			0,04
2а	0,30	1,15	0,94	3,94	3,20	3,21	-	4,20
	0,20	0,11	0,36	0,03	0,04	0,04		0,01
3а	0,31	1,02	0,88	3,51	3,24	-	3,99	4,90
	0,18	0,15	0,32	0,05	0,04		0,02	0,003

Примечания: 1) В верхней части ячеек представлен критерий влияния (D), а в нижней – уровень достоверности влияния (p); 2) 1 – сартаны, 2 – антагонисты кальциевых каналов, 3 – диуретики, 4 – продленные β_2 агонисты, 5 – ингаляционные ГКГ, 6 – ГБО, 7 – ГГТ, 8 – статины.

В таблице 13.15 представлено влияние разных режимов терапии на некоторые показатели эффективности. Как оказалось, в подгруппе 3а не было случаев не фатального инфаркта миокарда, статистически больше было случаев реверсии ОФВ₁ к должным показателям, более длительными были сроки продолжительности ремиссии, меньшим было количество обострений

Таблица 13.15 – Влияние разных терапевтических режимов на некоторые показатели эффективности 3-х летнего лечения больных ХОБЛ

Показатели	Группа А			Группа Б		
	1а (n=40)	2а (n=41)	3а (n=42)	1б (n=41)	2б (n=41)	3б (n=42)
Появление/дестабилизация/прогрессирование стенокардии	-	-	-	4(9,8%)	4(9,8%)	3(7,1%)
Нефатальный инфаркт миокарда	1(2,5%)	1(2,4%)	-	4(9,8%) ¹⁴	4(9,8%) ²⁵	2(4,8%)
Нефатальный ишемический инсульт / транзиторная ишемическая атака	1(2,5%)	1(2,4%)	1(2,4%)	5(12,2%) ¹⁴⁷	4(9,8%) ²⁵⁸	2(4,8%)
Частота реверсии значений ФВД к должным значениям (по величине ОФВ ₁)	12(30,0%)	13(31,7%)	18(42,9%)	19(46,3%) ¹⁴	22(53,7%) ²⁵⁸	27(64,3%) ³⁶⁹
Количество ремиссий в течение 3-х лет	15(32,5%)	18(43,9%)	24(57,1%)	19(46,3%) ¹⁷	23(56,1%) ²⁵	29(69,0%) ³⁶⁹
Средняя продолжительность ремиссии, дни	41,8±0,16	43,9±0,18	50,4±0,10	72,9±0,13 ⁷¹⁴	76,8±0,27 ²⁵⁸	88,2±0,14 ³⁶⁹
Среднее количество обострений в течение 3-х лет	9,2±0,09	8,7±0,12	7,1±0,13	4,5±0,30 ¹⁴⁷	5,3±0,17 ²⁵⁸	6,2±0,08 ³⁶⁹
Среднее количество госпитализаций на 1 человека за 3 года по причине обострения ХОБЛ	4,5±0,06	4,0±0,03	3,2±0,11	2,5±0,07 ¹⁴⁷	2,0±0,14 ²⁵⁸	1,5±0,10 ³⁶⁹

Продолжение таблицы 13.15

Среднее количество терапевтических госпитализаций из расчета на 1 человека за 3 года по внелегочным причинам (ИБС, гипертензивный криз, нарушения ритма и пр.)	2,3±0,01	2,2±0,07	1,8±0,02	6,7±0,05 ¹⁴⁷	6,5±0,04 ²⁵⁸	5,8±0,03 ³⁶⁹
Трехлетняя выживаемость, %	88,9	93,2	97,7	93,2 ¹⁴⁷	97,6 ²⁵	97,7 ³⁶

Примечание.

¹ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 1б статистически достоверны; ² – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 2б статистически достоверны; ³ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 3б статистически достоверны; ⁴ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 1б статистически достоверны; ⁵ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 2б статистически достоверны; ⁶ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 3б статистически достоверны; ⁷ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 1б статистически достоверны; ⁸ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 2б статистически достоверны; ⁹ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 3б статистически достоверны.

ХОБЛ в течение года и среднее количество госпитализаций из расчёта на 1 человека за 3 года, а также 3-х летняя выживаемость. Следует отметить, что в подгруппах 2а и 3а выживаемость была сопоставимой. При этом, не было установлено значимых различий между группами 3а и 3б. Следует отметить, что выживаемость у представителей группы Б была выше на традиционной терапии, что мы поясняем более быстрым прогрессированием ХОБЛ с формированием хронического легочного сердца, вторичной легочной гипертензии, эмфиземы лёгких и диффузного пневмосклероза. При этом кумулятивный индекс по результатам 3-х летнего лечения в подгруппе 3а был достоверно ниже, чем в сравниваемых подгруппах этой же группы (табл. 3.16).

Таблица 13.16 – Кумулятивный индекс по результатам 3-годового лечения

Группа А			Группа Б		
1а (n=40)	2а (n=41)	3а (n=42)	1б (n=41)	2б (n=41)	3б (n=42)
6,83±0,05	6,05±0,05	5,90±0,03	5,50±0,07 ¹⁴⁷	5,42±0,06 ²⁵⁸	4,12±0,01 ³⁶⁹

Примечание. 1 – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 1б статистически достоверны; 2 – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 2б статистически достоверны; 3 – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 3б статистически достоверны; 4 – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 1б статистически достоверны; 5 – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 2б статистически достоверны; 6 – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 3б статистически достоверны; 7 – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 1б статистически достоверны; 8 – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 2б статистически достоверны; 9 – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 3б статистически достоверны.

При анализе причин смерти оказалось, что в группе Б основной из них был фатальный инфаркт миокарда, в отличие от группы А, в которой таких

случаев не было (табл. 13.17), что демонстрирует роль дислипидемии и атеросклероза в развитии этих осложнений. По нашему мнению, это обусловлено более старшим контингентом больных именно в группе Б. Напротив, в группе А чаще встречались случаи формирования хронического лёгочного сердца и лёгочной гипертензии, а также тромбоэмболии лёгочной артерии. В этом контексте рассматриваются как случаи тромбоза *in situ* в стволовых ветвях лёгочной артерии, так и варианты, обусловленные именно эмболическими механизмами. При этом источником тромбоэмболов являлась полость правого предсердия, дилатация которого у представителей группы А было достоверно чаще, а сами размеры полости больше, чем в группе Б. Таким образом, частота смерти в подгруппе традиционного лечения (1а) была достоверно выше, чем в подгруппах 2а и 3а соответственно. При этом, число умерших в подгруппе 1а достоверно превышало аналогичный показатель в подгруппе 1б, что указывает как на более агрессивное течение респираторных проявлений при пылевом варианте ХОБЛ, так и на большее число осложнений, в том числе тромботических / тромбоэмболических. Нежелательными / побочными эффектами лечения были в подгруппах 3а и 3б с ГГТ тахикардальный синдром, однако он был транзиторным и присутствовал в самом начале программного лечения, а в последующем самопроизвольно нивелировался без дополнительной медикаментозной коррекции (табл. 3.18). Тахикардия является отражением физиологического воздействия гипоксии на кардиореспираторную систему. Она возникает именно как реакция организма на преходящий дефицит кислорода, возникающей во время дыхания гипоксической смесью, обедненной кислородом. Этот феномен является хорошо изученным и практически всегда наблюдаемым в самом начале лечения. В последующем, через несколько повторных сеансов ГГТ, самопроизвольно исчезает, поскольку формируется долгосрочная адаптация в гипоксии.

Таблица 13.17 – Причины смерти больных ХОБЛ

Причины смерти	Группа А			Группа Б		
	1а (n=40)	2а (n=41)	3а (n=42)	1б (n=41)	2б (n=41)	3б (n=42)
Фатальный инфаркт миокарда	-	-	-	1(2,4%)	1(2,4%)	-
Желудочковые нарушения ритма	-	-	-	-	-	-
Внезапная аритмическая смерть	1(2,5%)	-	-	-	-	-
Хроническое легочное сердце/вторичная легочная гипертензия	2(5,0%)	2(4,9%)	1(2,4%)	2(4,9%)	-	1(2,4%)
Тромбоз/тромбоэмболия легочной артерии	2(5,0%)	1(2,4%)	-	-	-	-
Всего	5(12,5%)	3(7,3%)	1(2,4%)	3(7,3%) ^{1б}	1(2,4%) ^{2б}	1(2,4%) ^{3б}

Примечания: 1) В таблице приведена частота причин смерти по отношению к общей численности больных в каждой группе на конец исследования; 2) ¹ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 1б статистически достоверны; ² – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 2б статистически достоверны; ³ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 3б статистически достоверны; ⁴ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 2б статистически достоверны; ⁵ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 3б статистически достоверны; ⁶ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 1б статистически достоверны.

Таблица 13.18 – Нежелательные эффекты лечения за весь период наблюдения

Нежелательные эффекты лечения	Подгруппы группы А			Подгруппы группы Б		
	1а(n=45)	2а(n=44)	3а(n=43)	1б(n=44)	2б(n=42)	3б(n=43)
Транзиторная тахикардия	-	-	6(13,9%)	-	-	5(11,6%)
Постоянная тахикардия	9(20,0%)	7(15,9%)	-	5(11,4%) ¹⁴	4(9,5%) ²⁵	-
Транзиторные нарушения ритма	8(17,8%)	8(18,2%)	4(9,3%)	5(11,4%) ¹⁴	5(11,9%) ²⁵	2(4,6%) ³⁶⁹
Транзиторный тремор конечностей	6(13,3%)	6(13,6%)	3(6,9%)	4(9,1%) ¹⁴	3(7,1%) ²⁵	1(2,3%) ³⁶⁹
Преходящая возбудимость	4(8,9%)	4(9,1%)	2(4,6%)	2(4,5%) ¹⁴	2(4,8%) ²⁵	-
Грибковые поражения языка и полости рта	5(11,1%)	5(11,4%)	2(4,6%)	2(4,5%) ¹⁴	2(4,8%) ²⁵	-
Артериальная гипотензия	-	-	5(11,6%)	-	-	2(4,6%) ³⁶⁹
Всего	32(71,1%)	30(68,2%)	22(51,2%)	18(40,9%) ¹⁴⁷	16(38,1%) ²⁵⁸	10(23,3%) ³⁶⁹
Из расчёта на одного пациента	0,70	0,68	0,51	0,40 ¹⁴⁷	0,38 ²⁵⁸	0,23 ³⁶⁹

Примечания: 1) В таблице представлен процент по отношению к численности больных в каждой из групп на начало исследования; 2) ¹ - различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 1б статистически достоверны; ² – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 2б статистически достоверны; ³ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 3б статистически достоверны; ⁴ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 1б статистически достоверны; ⁵ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 2б статистически достоверны; ⁶ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 3б статистически достоверны; ⁷ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 1б статистически достоверны; ⁸ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 2б статистически достоверны; ⁹ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 3б статистически достоверны.

Следует отметить, что при довольно хорошо изученной методике интервальной норморбарической гипокситерапии развитие тахикардального синдрома встречалось довольно часто, иногда у каждого 2-3 пациента. Напротив, у больных на фоне ГГТ, ее частота заметно меньше, что, по-видимому, связано с периодическим чередованием гипоксии, которая сменяется гипероксией. В этом контексте, ГГТ несколько напоминает ГБО, поскольку при обеих методиках присутствует элемент гипербаризма, когда в организм подается дыхательная смесь, обогащенная кислородом. Однако, в отличие от ГБО, при ГГТ присутствует и второй элемент лечения – гипоксический, а чередующийся тренировочный режим гипоксия-гипероксия приводит к формированию долгосрочной адаптации как кардиореспираторной системы, так и макроорганизма в целом [75; 159]. Стоит подчеркнуть, что у больных на фоне ГБО и в еще более превосходной степени, на фоне ГГТ, значительно реже встречались признаки токсического воздействия β_2 агонистов, таких, как постоянная тахикардия, избыточная возбудимость, тремор конечностей. Преимущественно за счет именно этих симптомов у больных подгруппы 3а частота нежелательных эффектов и была достоверно ниже, чем в подгруппах традиционного лечения и традиционного с ГБО. Следует подчеркнуть, что кардиотоксические феномены в группе Б встречались реже, чем в группе А, что косвенно указывает на более тяжелое течение у них бронхо-обструктивного синдрома и большую потребность в бронхолитиках. Только у больных 3а и 3б подгрупп установлена клинически значимая гипотония, обусловленная системной артериальной дилатацией, развившейся в следствие стимуляции высвобождения / синтеза оксида азота. В подгруппе 3б больных с гипотензией было все же достоверно меньше, чем в подгруппе 3а, что, по нашему мнению, можно объяснить более выраженными морфологическими изменениями сосудов как вследствие возрастных изменений, так и более тяжелого течения атеросклероза, а также меньшей площадью сохранной интимы артерий.

13.3 Качество жизни у больных пылевой ХОБЛ, ассоциированной с дислипидемией на фоне разных терапевтических режимов

Хроническая болезнь постепенно и прогрессивно изменяет характер взаимоотношений человека с окружающим миром, поэтому комплексное рассмотрение взаимосвязи болезни и личности позволяет говорить об изменении не физического и/или психического статуса больного, а всей системы его отношений с миром и к миру. В био-психо-социальной системе болезнь как ситуация неопределенности и непрогнозируемого исхода [18] может выступать в качестве самостоятельного психотравмирующего фактора, дестабилизируя «картину мира», разрушая самооценку индивида, привычный порядок происходящих событий, характер межличностного взаимодействия, и, в целом, социальное функционирование личности.

Следует отметить, что, несмотря на признание роли личности в этиопатогенетических механизмах, лечении и компенсации ХОБЛ, соматическая медицина столкнулась с существенными трудностями в принятии гуманистических идей, предполагающих изучение целостной личности, обладающей индивидуальной ценностно-смысловой сферой. Это обстоятельство привело к выработке новых междисциплинарных концепций, способных обеспечить методологическую основу для взаимодействия соматологии и психологии. Таким связующим звеном стала концепция качества жизни. Качество жизни, связанное со здоровьем, рассматривается как интегральная характеристика физического, психического и социального функционирования здорового и больного человека, основанная на его субъективном восприятии. Исследование качества жизни при ХОБЛ было призвано выдвинуть на первый план субъективное в переживании болезни, понимаемое преимущественно в терминах удовлетворенности или неудовлетворенности, благополучия или неблагополучия. Исследование указанных психосоциальных характеристик и их взаимодействия позволяет раскрыть особенности глубинного переживания пациентом ситуации болезни.

Депрессия отмечается как наиболее часто встречающееся эмоциональное расстройство у 42-70% больных с ХОБЛ. В качестве основных причин ее развития обсуждается потеря интереса к различным видам деятельности, снижение возможности выполнять привычную для себя работу, адаптационные сложности в коллективе и в семье, материальные проблемы, связанные с частой нетрудоспособностью, развитие хронической мозговой гипоксии /энцефалопатии.

По нашим данным, у больных пылевой и непылевой ХОБЛ страдают все физические, эмоциональные, мнестические и социальные сферы деятельности (табл. 13.19). Это в большей степени относится к таким показателям, как показатель ролевого физического функционирования (ПРФФ), показатель физического функционирования (ПФФ), показатель общего здоровья (ПОЗ), показатель жизнеспособности (ПЖ), показатель социального функционирования (ПСФ), показатель ролевого эмоционального функционирования (ПРЭФ) и показатель психологического здоровья (ППЗ). При этом, все перечисленные показатели (кроме показателя боли – ПБ) имели худшие показатели в подгруппе 1а в отличие от подгруппы 1б, что несмотря на более старший возраст в группе Б, является указанием на более тяжелое течение и более худший прогноз именно у представителей группы с пылевой этиологией ХОБЛ. Следует отметить, что наихудшие значения всех показателей имели место в подгруппах 1а и 1б, несколько лучше в подгруппах с ГБО (2а и 2б), еще более лучшие в подгруппах 3а и 3б. Однако, при сравнении аналогичных показателей между подгруппами оказалось, что максимальное восстановление сниженных / утраченных психологических и социальных функций наблюдалось именно у больных с непылевым вариантом ХОБЛ. При анализе показателей между подгруппами в каждой из групп наблюдения показано, что максимальный прирост был получен у больных 3а и 3б подгрупп с ГГТ.

Таблица 13.19 – Показатели шкалы качества жизни в зависимости от проводимого лечения через 3 года наблюдения (шкала SF-36, M±m)

Показатели	Группа А				Группа Б			
	1а	2а	3а	4а	1б	2б	3б	4б
ПРФФ	60,5±1,10**	66,8±1,12**	75,7±1,32**	91,2±1,12	64,1±1,15 ^{147**}	71,0±1,20 ^{258**}	78,0±1,06 ^{369**}	82,4±1,77*
ПФФ	62,0±1,03**	65,4±1,10**	68,1±1,14**	79,5±1,20	64,0±1,27 ^{17**}	65,2±1,08 ^{28**}	68,8±1,15 ^{36**}	71,3±1,14*
ПБ	40,0±1,13**	39,5±1,02**	37,4±1,10**	31,2±1,28	39,7±1,33 ^{7**}	38,0±1,18 ^{2**}	37,1±1,86 ³⁶	36,1±1,10*
ПОЗ	65,3±1,14**	68,2±2,05**	74,3±1,11**	81,5±1,19	63,0±1,15 ^{147**}	64,9±1,49 ^{58**}	71,2±1,58 ^{36**}	74,6±1,80*
ПЖ	50,5±1,24**	51,9±1,40**	55,4±1,29**	71,0±1,88	53,6±1,30 ^{147**}	54,3±1,90 ^{2**}	56,9±1,86 ^{36**}	71,2±1,12*
ПСФ	60,1±1,10**	62,0±1,37**	66,7±1,13**	79,9±1,81	63,4±1,24 ^{17**}	66,9±1,70 ^{25**}	69,0±1,40 ^{369**}	74,9±1,13*
ПРЭФ	60,3±1,14**	63,7±1,09**	66,0±1,10**	78,0±1,25	64,9±1,25 ^{147**}	66,8±1,46 ^{25**}	69,9±1,20 ^{369**}	72,0±1,16*
ППЗ	70,5±1,17**	72,4±1,34**	75,6±1,15**	81,0±1,37	73,3±1,39 ^{17**}	74,5±1,16 ^{25**}	76,7±1,24 ³⁶	77,3±1,33*

Примечания: 1) Показатели качества жизни: ПРФФ – показатель ролевого физического функционирования; ПФФ – показатель физического функционирования; ПБ – показатель боли; ПОЗ – показатель общего здоровья; ПЖ – показатель жизнеспособности; ПСФ – показатель социального функционирования; ПРЭФ – показатель ролевого эмоционального функционирования; ППЗ – показатель психологического здоровья; 2) ¹ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 1б статистически достоверны; ² – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 2б статистически достоверны; ³ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 3б статистически достоверны; ⁴ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 1б статистически достоверны; ⁵ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 2б статистически достоверны; ⁶ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 3б статистически достоверны; ⁷ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 1б статистически достоверны; ⁸ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 2б статистически достоверны; ⁹ – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 3б статистически достоверны; * - различия между аналогичными показателями в подгруппах здоровых (4а и 4б) статистически достоверны; ** – различия между аналогичными показателями у больных и здоровых в каждой из групп (А и Б) статистически достоверны.

АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Среди вариантов кашля преобладающим был влажный, причем он чаще имел место у представителей группы Б. Напротив, у представителей подгруппы группы А чаще имела место экспираторная одышка с усилением в горизонтальном положении (до 40% случаев), что практически двукратно превышала подгруппы группы Б. Также статистически достоверно чаще в подгруппах группы А наблюдался удлиненный выдох в 2 раза чаще, чем у представителей группы Б. В подгруппах группы А достоверно чаще, чем в подгруппах группы Б выслушивались сухие свистящие и влажные хрипы, а также троекратно чаще при осмотре обнаруживались набухшие югулярные вены и шестикратно – увеличение размеров печени. Представленные данные свидетельствуют, как о более тяжелом течении бронхообструктивного синдрома при пылевом варианте ХОБЛ, так и о клинических признаках правожелудочковой сердечной недостаточности (хронического легочного сердца).

При оценке частоты фенотипов ХОБЛ у представителей пылевого и не пылевого варианта заболевания, оказалось, что при пылевом варианте заболевания достоверно чаще встречался бронхитический вариант заболевания, а при не пылевой ХОБЛ, напротив, эмфизематозный. По частоте типов нарушения ФВД среди представителей группы А преобладающим был обструктивный и в меньшей степени смешанные варианты.

У представителей группы А преобладающим вариантом явилась умеренно выраженная бронхиальная обструкция и менее частая среднетяжелая. У представителей группы Б, напротив, частота среднетяжелой обструкции была достоверно меньше, чем в группе А, а легкой степени обструкции, напротив, достоверно больше, чем в группе А.

По результатам анализа параметров ФВД оказалось, что у больных, относящихся к группе А отмечены более низкие значения $ОФВ_1$, как по сравнению с группой контроля (4а), так и группой Б. Также достоверно ниже оказались

показатели ФЖЕЛ, МОС и ЖЕЛ. В этой группе величина аэродинамического сопротивления воздуха, напротив, была достоверно больше, чем в подгруппах группы Б, а процессы альвеолярной диффузии хуже, чем в группе сравнения. Приведенные данные свидетельствуют в пользу более тяжелого течения бронхиальной обструкции, о чем и свидетельствуют как скоростные показатели, прежде всего величина $ОФВ_1$ и МОС, так и величина аэродинамического сопротивления.

При сравнении частоты степеней тяжести дыхательной недостаточности между представителями группы А и Б оказалось, что в группе Б частота больных без дыхательных нарушений в 2 раза превышала показатели в группе А. Частота дыхательной недостаточности 2 стадии в группе Б была в 4 раза меньше, чем в группе А.

У больных группы А статистически достоверно чаще имела место умеренная (среднее систолическое давление в легочной артерии 30-50 мм рт.ст.) и даже у 5% больных тяжелая (50-80 мм рт.ст.) легочная гипертензия. У представителей группы Б, напротив, преобладающим вариантом была минимальная легочная гипертензия.

Достоверно чаще была установлена и частота как болевой, так и безболевой ишемии миокарда у представителей группы Б. Это касается как среднего количества эпизодов депрессии сегмента ST по результатам суточного мониторирования электрокардиограммы, так и суммарной продолжительности депрессии и глубины депрессии зубца T. Как оказалось, в группе А достоверно чаще имел место Dipper-тип суточной вариабельности АД, в то время, как в группе Б, напротив, Non-dipper, наличие которого указывает на недостаточное, неоптимальное снижение ночного давления. В группе Б у 26% больных (у каждого 4-го) не только имела место артериальная гипертензия, но и превалирован ее ночной тип, наиболее неблагоприятный с точки зрения прогноза и частоты ночных эпизодов нарушения сердечного ритма и мозговых событий. При этом, у представителей группы А одним из главенствующих механизмов развития гипертензивного синдрома явился

периферический сосудистый спазм, обуславливающий столь высокие цифры ОПСС.

Изучение структурно-функциональных нарушений сердца продемонстрировало статистически более высокую частоты структурных изменений сердца, таких как: уплотнения/фиброза митрального и аортального клапанов, уплотнения дуги аорты, наличие зон гипо- и акинеза, снижение систолической функции ЛЖ у больных группы Б, что обусловлено, по нашему мнению, больше фиброзными, атеросклеротическими и постинфарктными процессами. Гипертрофические / нагрузочные процессы (задней стенки ЛЖ и межжелудочковой перегородки), опять-таки, более частые в этой же группе, обусловлены преимущественно следствием наличия и прогрессирования гипертензивного синдрома. Напротив, в группе А преобладали признаки дилатации правых отделов сердца и пульмональной регургитацией обусловлены преимущественно респираторными процессами.

Изучение некоторых показателей, отражающих активность механизмов прогрессирования гипертензивного синдрома при ХОБЛ продемонстрировало довольно выраженные различия двух вариантов заболевания. Так, если для пылевого варианта характерным был вторичный гиперальдостеронизм и гипераденалурия, проявлениями которых являлись отечный синдром, увеличение размеров печени, гиперсекреция бронхиальной слизи, тахикардальный синдром, преимущественно суправентрикулярные нарушения ритма сердца, периферический сосудистый спазм, то для больных с не пылевым вариантом заболевания преобладающими явилась активация ренин-ангиотензиновой системы.

По результатам исследования параметров липидограммы, следует отметить, что у больных с пылевой ХОБЛ установлена умеренная гиперхолестеринемия и дислипидемия с нарушением соотношения альфа-холестерина и липопротеинов низкой и очень низкой плотности. При этом, у пациентов группы Б гиперхолестеринемия статистически более высокая, как у относительно здоровых этой же группы, так и представителей группы А. Также, наблюдается более

выраженная, чем в подгруппах группы А гипертриглицеридемия и более тяжелые нарушения соотношения липопротеинов высокой и низкой плотности, что, по нашему мнению, обусловлено как более старшим возрастом представителей группы Б, так и большей вероятностью у них ИБС.

При оценке частоты подтипов ремоделирования в динамике лечения, оказалось, что в подгруппе 1а достоверно увеличилась частота концентрической гипертрофии и появились 2 случая эксцентрической гипертрофии на фоне уменьшения случаев нормальной геометрии. Перечисленные изменения отражают прогрессирующий характер течения миокардиального ремоделирования при котором преобладают гипертрофические процессы в ЛЖ. ГБО как компонент лечения больных пылевой ХОБЛ не оказывала достоверного влияния на большинство изучаемых параметров. В подгруппе 1а происходил постепенный регресс численности нормальной геометрии и трансформации ее в преимущественно гипертрофический вариант. Лечение в подгруппе 3а не сопровождалось достоверными изменениями частоты вариантов ремоделирования, что может указывать на «стабилизирующий» эффект ГГТ.

В подгруппе 1б имела место тенденция увеличения частоты гипертрофии ЛЖ за счет снижения частоты нормальной геометрии. В подгруппе 2б частота нормальной геометрии снижалась, по всей вероятности, за счет уменьшения численности группы больных и при отсутствии значимого прироста частоты концентрической гипертрофии. В подгруппе 3б частота концентрической гипертрофии достоверно снизилась, но начиная со 2-го этапа наблюдения за счет реклассификации/реверсии у части больных в нормальную геометрию.

При оценке отдельных параметров диастолической функции ЛЖ оказалось, что IVRT и DT в подгруппах больных были достоверно выше, а, E/A, напротив, ниже, чем в соответствующих группах контроля (4а и 4б). На фоне лечения в подгруппе 1а величина IVRT и DT статистически достоверно увеличились, а E/A оставалась без изменений. Аналогичная динамика, хотя и с

тенденционным изменением указанных показателей, отмечена в подгруппе 2а. В подгруппе 3а IVRT и DT снизились на фоне увеличения E/A. В группе Б хотя и наблюдались в процессе лечения изменения, но они носили не столь интенсивный характер, как в группе А.

При анализе частоты типов диастолической дисфункции оказалось, что у 30,0% условно здоровых мужчин группы контроля (4б) имеет место I тип нарушения диастолической функции ЛЖ (релаксационные нарушения), выявленные только при ЭхоКГ, поскольку никаких клинических кардиальных проявлений у них не наблюдалось, а цифры артериального давления находились в пределах нормы. При исходном анализе частоты типов диастолической дисфункции у представителей подгруппы 1а оказалось, что основным вариантом был релаксационный (71,1 %) при частоте нормального 28,9 %. При динамическом наблюдении частота нормального типа статистически достоверно снижалась, а релаксационного – увеличивалась от этапа к этапу, а на 3-м этапе в этой подгруппе появился псевдонормальный и рестриктивные варианты (у 5,0%). В подгруппе 2а частота нормального и релаксационного типов между этапами 1-2 снижалась тенденционно, а между этапами 2-3 достоверно. При этом в этой подгруппе на этапе 3 появился рестриктивный тип у 2,4% больных. В подгруппе 3а между этапами 2-3 достоверно выросла частота нормального типа и снизилась частота релаксационного. В подгруппе 1б наблюдалось медленное и постепенное снижение частоты нормального типа, достоверно менее значимое, чем в подгруппе 1а с тенденцией увеличения релаксационного типа. В подгруппе 2б статистически достоверных различий между этапами не выявлено.

У больных пылевой ХОБЛ содержание в периферической крови эритроцитов было статистически достоверно выше, чем в контрольной группе. К тому же, уровень эритроцитов у этих больных также достоверно был выше, чем у лиц с не пылевым вариантом заболевания. Необходимо отметить, что содержание эритроцитов у относительно здоровых людей контрольной подгруппы 4б было достоверно выше, чем в аналогичной 4а подгруппе, но

более молодых по возрасту людей. При изучении динамики этого показателя у больных пылевой ХОБЛ оказалось, что в 1-ой подгруппе наблюдалась тенденция к увеличению численности эритроцитов в периферической крови, в подгруппе 2а, напротив, тенденция к их снижению. При этом различия между 1-м и 3-м этапами в этой подгруппе имели достоверные различия. Регресс этого показателя в подгруппе 3а был еще более выраженным, однако в отличие от подгруппы 2а, где наблюдалось литическое снижение показателя, в подгруппе 3а уровень эритроцитов на 2-м этапе вначале увеличился (статистически недостоверно $p > 0,05$), а затем к 3-му этапу достоверно снизился, причем до уровня здоровых людей, достоверно опережая подгруппу 2а. Среди больных с не пылевым вариантом ХОБЛ, в подгруппе 1б имела место тенденция к увеличению количества эритроцитов в периферической крови. В подгруппе 2б динамики не отмечено, а в подгруппе 3б литический регресс имел место, но не столь интенсивно, как в сравниваемой подгруппе 3а. Вместе с тем, на финальном этапе исследования в подгруппе 3б количество эритроцитов оказалось даже ниже, чем в контрольной группе.

У больных пылевой ХОБЛ вязкостный показатель оказался достоверно выше, чем в контроле, что свидетельствует о состоянии гиперкоагуляции. К тому же, величина вязкости в группе А была достоверно выше, чем в группе сравнения Б. В динамике лечения оказалось, что в подгруппе 1а и 2а на фоне традиционного лечения и традиционного с ГБО имело медленное тенденционное нарастания вязкости. Только в группе 3а снижение величины данного показателя проявилось на 3-м этапе наблюдения, однако степень регресса показателя хотя и имела достоверные отличия от первоначального уровня, но по-прежнему достоверно отличалась от уровня подгруппы 4а. Среди подгрупп группы А исходные значения вязкости хотя и были достоверно ниже, чем в подгруппах группы А, но величина данных значений достоверно превышала показатель у здоровых в подгруппе 4б. Динамика вязкости была несколько иной. Так, в подгруппе 1б имело место ее достоверное нарастание, в большей степени выраженное в подгруппе 2б и 3б.

Несмотря на то, что подгруппе 2б и 3б степень уменьшения вязкости превосходила подгруппы сравнения в группе А, величина вязкости так и не достигла группы контроля 4б.

При исходном определении гематокрита в подгруппах больных оказалось, что имеет место превышение величины данного показателя по отношению к группам здоровых. Однако, степень увеличения гематокрита в группе А была выше, чем в группе Б. Если на фоне лечения в подгруппе 1а имела тенденция нарастания величины гематокрита, то в подгруппе 2а – динамика отсутствовала, а подгруппе 3а наблюдался регресс, причем достоверные различия касались не только исходных значений. В этой подгруппе снижение прослеживалось до уровня подгруппы 3б, где исходная величина гематокрита была достоверно ниже, чем в подгруппе 3а. Среди подгрупп группы Б отмечена следующая динамика. Так, в подгруппах 1б и 2б имела место тенденция увеличения гематокрита, а в подгруппе 3б плавное статистически достоверно по сравнению с исходными значения, регрессия.

Одним из показателей, отражающих процессы системной коагуляции является уровень фибриногена. У больных пылевой ХОБЛ исходные величины этого вещества достоверно превышали аналогичные показатели в контроле. При этом исходные значения в группе А были достоверно выше, чем в группе Б, что является косвенным признаком, указывающим на то, что более тяжелое и агрессивное течение ХОБЛ сопровождается и более интенсивными нарушениями системы гемостаза. В подгруппах 1а и 2а имела тенденция увеличения данного показателя. Напротив, в подгруппе 3а отмечено вначале тенденционное, а в последующем на этапах 2-3 достоверно снижение уровня фибриногена. На финальном этапе наблюдения в этой подгруппе величина фибриногена снизилась, но нормальных значений. В подгруппе 1б и 2б также тенденционно увеличивался уровень фибриногена, но это происходило не столь интенсивно, а величина данного показателя на 3-м этапе в этих подгруппах была статистически достоверно ниже, чем в подгруппах 1а и 2а. В подгруппе 3б финальный уровень фибриногена соответствует нормативным

значениям в подгруппе 4б. Следует отметить, что в обеих группах А и Б снижения уровня фибриногена удалось достичь после длительного периода лечения и только на фоне ГГТ. Уровень продуктов деградации фибрина в сыворотке крови является в большинстве случаев маркером тромбоза. Исходные величины данного показателя лишь тенденциозно выше, чем контрольные значения в соответствующих подгруппах здоровых (4а и 4б). В подгруппах 1а и 2а наблюдалась тенденция увеличения данного показателя, в то время, как в подгруппах 1б и 2б он оставался без изменений. На фоне ГГТ в подгруппе 3а отмечена тенденция регрессии данного показателя, а в подгруппе 3б – его достоверное снижение, что свидетельствует об уменьшении риска тромботических событий. Протромбин, как и фибриноген являются основными участниками коагуляции крови. Уровень протромбинового индекса у больных группы А был достоверно выше не только по сравнению со здоровыми, но и по сравнению с аналогичными группы Б. На фоне лечения в подгруппах 1а и 2а имела место тенденция его увеличения. При этом в равной степени такая направленность отразилась и в подгруппах 1б и 2б. В обеих подгруппах 3а и 3б, которые получали ГГТ, отмечено статистически достоверное снижение этого коагуляционного показателя по отношению к исходным величинам в каждой из подгрупп. Важным моментом является и его снижение в подгруппах 3а и 3б до соответствующего уровня здоровых (т.е. до концентрации подгрупп 4а и 4б соответственно).

Исходное абсолютное содержание тромбоцитов в периферической крови было статистически достоверно выше в подгруппах группы Б, что соответствовало возрастной норме у данной категории людей. Не установлено достоверных различий исходных параметров содержания тромбоцитов у больных и здоровых как в подгруппах группы А, так и подгруппах группы Б. Таким образом, исходные параметры количества тромбоцитов у больных соответствуют нормативным значениям для каждой из групп (А и Б

соответственно). Вместе с тем, уровень тромбоцитов в подгруппе 4б выше, чем в сопоставимой подгруппе 4а.

Степень адгезии тромбоцитов в обеих группах больных была в 1,5-1,7 раза выше, чем у здоровых. При этом, если в подгруппе 1а в динамике наблюдения имела место тенденция увеличения этого показателя, то на фоне ГБО достоверное уменьшение, а в подгруппе 3а такой регресс был не только статистически значимым, но и значительно более интенсивным, чем в подгруппе 2а. Вместе с тем, такая позитивная динамика все же не позволила достичь нормативных значений. В группе Б тенденции изменений этого показателя были сходными с подгруппами группы А. Так, в подгруппе 1б имела место тенденция увеличения степени адгезии тромбоцитов, в подгруппе 2б – статистически достоверная регрессия, правда более интенсивная, чем аналогичная, но в подгруппе 2а. В подгруппе 3б интенсивность снижения показателя была наибольшей, не только среди подгрупп группы Б, но и среди всех подгрупп больных в данном исследовании.

Важным параметром является время адгезии тромбоцитов, которое в подгруппах группы А было достоверно меньше, чем в подгруппах группы Б, что указывает на более короткий промежуток времени их агрегации, являясь менее благоприятным с точки зрения прогноза и скорости возникновения тромботических осложнений именно у представителей пылевой ХОБЛ. В группе А направленность изменений изучаемого показателя была идентичной. Так, если в подгруппах 1б и 2б имела место тенденция снижения показателя, что свидетельствует о дальнейшем прогрессировании агрегационных нарушений и увеличении риска тромботических событий, то в подгруппе 3б было статистически значимое увеличение данного показателя, что указывает на обратные изменения и более благоприятные прогностические признаки.

Степень агрегации тромбоцитов в группах больных статистически достоверно превосходила аналогичным в группах контроля. Следует отметить, что в группе А величина данного показателя была достоверно выше, чем в группе сравнения, что указывает на более тяжелые агрегационные нарушения с большим риском, чем в подгруппах группы Б. Тренды изменений на этапах обследования

были следующими. Если в подгруппах 1а и 1б имела место тенденция увеличения, то в подгруппах 2а и 2б, напротив, снижения, а в подгруппах 3а и 3б, напротив, статистически достоверное уменьшение, достигшее нормы в группе А на фоне ГТ лечения.

При изучении показателя микроциркуляции (ПМ) в динамике в группе А оказалось, что традиционное медикаментозное лечение не оказывало достоверного влияния на величину данного показателя. Напротив, в подгруппе 2а имела место тенденция его роста, а в подгруппе 3а – статистически достоверное увеличение. В группе Б исходные значения ПМ были достоверно выше, чем в группе А. В подгруппах 1б и 2б динамики показателя не было. А в подгруппе 3б отмечено статистически значимое увеличение, превышающее не только исходную величины ПМ, но и аналогичную в подгруппе 3а.

Исходные величины индекса эффективности микроциркуляции (ИЭМ) у больных были достоверно ниже, чем в контроле. При этом наиболее низкие значения имели место в подгруппах группы А. Если в подгруппе 1а динамики величины показателя не наблюдалось, то в подгруппе 2а имела место тенденция роста, а в подгруппе 3а достоверное его увеличение не достигшее, на финальном этапе исследования, аналогичного значения у здоровых. Аналогичная динамика имела место и у представителей подгрупп группы Б. Следует отметить, что в подгруппе 3б несмотря на достоверность увеличения показателя, его значения на этапе 3 не достигли уровня контрольной подгруппы 4б. Важным показателем является резерв кровотока (РК), поскольку он демонстрирует резервные возможности организма в целом и респираторного аппарата, и состояния микроциркуляторного русла малого круга кровообращения, в частности. Исходные величины в подгруппах группы А были не только достоверно ниже контрольных значений в подгруппе 4а, но и аналогичных значений данного показателя в подгруппах группы сравнения (1б-3б). Следует отметить, что в подгруппе 1а на фоне лечения имела место тенденция увеличения РК, в подгруппе 2а достоверный рост, но только

начиная с 3-го этапа наблюдения. Достоверный и наиболее весомый прирост показателя был в подгруппе 3а в отличие от предыдущей подгруппы, начиная с этапа 2. Наиболее важным моментом является анализ частоты типов нарушения микроциркуляторных процессов. Как оказалось, обе подгруппы условно здоровых людей имели 100% нормоемический тип кривой. Среди представителей группы А наиболее частыми вариантами являлись спастический и застойно-стазический. Только приблизительно у $\frac{1}{4}$ пациентов в каждой из подгрупп группы А имел место нормоемический вариант. Застойно-стазический тип у больных не пылевой ХОБЛ имел место достоверно реже, чем у лиц с пылевой ХОБЛ, что, по нашему мнению, отражает определенную патологическую стадийность у такой категории больных. Следовательно, микроциркуляторные нарушения при пылевой ХОБЛ имели не только более частый, но и наиболее худший вариант микроциркуляторных нарушений, чем лица с не пылевой ХОБЛ. При исследовании частоты типов в динамике оказалось, что в подгруппе 1а в основном прослеживается тенденция негативной динамики в виде уменьшения частоты нормоемического варианта и транслокации его у больных в следующую стадию – спастическую, а у лиц с этим типом – еще более худшую – застойно-стазическую. Лечение в подгруппе 2а способствовало в основном процессам удержания частоты типов на прежнем уровне с медленным снижением застойно-стазического варианта. Наибольший сосудистый эффект был продемонстрирован при использовании ГГТ, причем эффект в подгруппе был 3б несравненно более значимым, чем в подгруппе 3а. Между тем, даже при неблагоприятном пылевом варианте ХОБЛ в подгруппе 3а наблюдалась существенная реклассификация пациентов между типами микроциркуляторных нарушений. Так отмечается достоверное увеличение численности нормоемического типа и спастического типов за счет уменьшения застойно-стазического. При этом частота этого типа в подгруппе 3а троекратно снизилась по сравнению с исходной величиной. У представителей группы Б динамика реклассификации была более

интенсивная. Так в подгруппе 2а на фоне традиционного лечения с ГБО отмечена тенденция сокращения частоты спастического и застойно-стазического типов за счет транслокации больных в нормоемический вариант. В подгруппе 3б подобная направленность изменений носила еще более выраженный характер, причем это прослеживается не только при сравнении показателей внутри данной группы на разных этапах наблюдения, но и при сравнении с аналогичными величинами у представителей подгруппы 3а.

У больных пылевым вариантом ХОБЛ средние размеры эритроцитов были достоверно больше не только по сравнению с контрольной группой здоровых, но и среднего размера эритроцитов при не пылевой ХОБЛ. Если традиционное лечение и лечение с ГБО не оказывало влияния на величину данного параметра, то на фоне ГГТ отмечен достоверный регресс данного параметра.

Средний размер эритроцитов у больных не пылевой ХОБЛ также достоверно превышал нормативные значения, но был меньше, чем при пылевой ХОБЛ. Терапия в подгруппе 1б не влияла на величину исследуемого показателя. Лечение в подгруппе 2б способствовало появлению тенденции уменьшения размеров клеток, а терапия с ГГТ приводила к достоверному уменьшению размеров эритроцитов до уровня, соответствующего здоровым в подгруппе 4б. Как оказалось, размеры эритроцитов у больных с пылевой ХОБЛ были статистически достоверно больше размеров клеток при безпылевом варианте, из чего следует, что более тяжелое и скоротечное течение заболевания при пылевой форме приводит быстрее и интенсивнее к гипоксии, следствием чего и является макроцитоз. При более благоприятном течении безпылевой ХОБЛ и менее интенсивной дыхательной недостаточности, размеры клеток также были достоверно больше, чем у здоровых, но меньше, чем при ее пылевой форме. При исследовании в динамике оказалось, что в подгруппе 1а размеры форменных элементов продолжали увеличиваться. В подгруппе 2а, напротив, имела место тенденция их уменьшения, причем более интенсивно размеры эритроцитов уменьшались в подгруппе 3а. Но даже на финальном этапе исследования размеры

клеток были достоверно больше, чем в контрольной подгруппе 4а. В подгруппах группы Б направленность изменений была аналогичной группе А, однако интенсивность уменьшения диаметра клеток была более выраженной, благодаря чему, у больных на фоне ГГТ уже на 2-м этапе их параметры уже соответствовали здоровым.

Абсолютное содержание Т-лимфоцитов в периферической крови больных пылевой ХОБЛ было статистически достоверно ниже, чем у лиц с беспылевым вариантом заболевания. При этом, уровень CD3+ в группе А был достоверно ниже, чем в группе контроля. Если различия между содержанием CD3+ у больных и здоровых в подгруппах группы А равнялась в среднем $0,6 \times 10^9/\text{л}$, то в подгруппах группы Б, такая разница составила $0,5 \times 10^9/\text{л}$. При анализе в динамике наблюдения оказалось, что в подгруппе 1а наблюдался постепенный статистически значимый регресс CD3+. Менее выраженное тенденционное угнетение продукции Т-лимфоцитов имело место в подгруппе 2а. В подгруппе 3а, напротив, первоначальная тенденция роста на этапе 3 сменилась достоверным увеличением численности Т-лимфоцитов. В подгруппе 1б имело место также, как и в подгруппе 1а, угнетение лимфоцитарного ростка, хотя и не столь выраженное. В подгруппе 2б динамика уровня лимфоцитов отсутствовала. А в подгруппе 3б имел место рост, причем лишь тенденционный в сравнении с подгруппой 3а.

Хелперная активность лимфоцитов исходно пребывала в состоянии угнетения, причем в большей степени это было характерно для группы А. При исследовании в динамике оказалось, что в подгруппе 1а хелперная функция продолжала ухудшаться, в подгруппе 2а она была без изменения, а в подгруппе 3а активировалась, однако не сразу, а лишь к 3-му этапу наблюдения. Изменения в подгруппах групп Б имели сходные, хотя и не столь интенсивные изменения. Касались они преимущественно прогрессивного снижения численности хелперов в подгруппе 1б и 2б (на этапе 3). В подгруппе 3б, напротив, наблюдалась тенденция к активации хелперной функции.

У больных пылевой ХОБЛ наблюдалось увеличение количества CD8+, причем исходные параметры в подгруппах группы А статистически достоверно превосходили не только группу контроля (4а), но и стартовые параметры подгрупп группы Б, что указывает на активацию механизмов цитотоксичности, лежащих в основе повреждения клеток и видоизменении их антигенных свойств. При естественном течении заболевания в подгруппе 1а происходило только увеличение данного показателя. В подгруппе 2а, напротив, имела место запоздавшая реакция снижения Т-киллеров, а в подгруппе 2а, определялась статистически достоверная регрессия данного показателя. У больных с не пылевой ХОБЛ активация хелперной активности была не столь интенсивной, как при пылевом варианте заболевания. При динамическом наблюдении в подгруппе 1б изменений не установлено, в подгруппе 2б установлен статистически достоверный регресс показателя, а в подгруппе 3б – более интенсивное, чем в подгруппе 2б, снижение киллерной активности, причем до уровня здоровых людей (подгруппа 4б).

Исходный уровень CD16+ был сниженным у больных пылевым вариантом заболевания в большей степени, чем у пациентов с не пылевым вариантом. Относительно здоровых содержание CD16+ было статистически достоверно ниже. Лечение у представителей группы А оказывало статистически достоверное воздействие только в подгруппе 3а. Аналогичные изменения были и у представителей подгруппы 3б, при этом, достоверных отличий на финальном этапе исследования между этими подгруппами установлено не было.

При анализе В-лимфоцитарного ростка, оказалось, что у больных, в отличие от здоровых, имеет место избыточная активация этого ростка, более выраженная в группе А. При анализе динамики уровня CD22+ оказалось, что в подгруппе 1а имеет место достоверное увеличение абсолютного содержания В-лимфоцитов, в подгруппе 2а, напротив, достоверное снижение, более выраженное у представителей подгруппы 3а. На финальном (3-м) этапе исследования величина CD22+ не достигла соответствующих значений в

группе контроля (4а). Среди представителей группы А изменение параметров было иным. Так, в подгруппе 1б изменения не установлены, в подгруппе 2б имело место неинтенсивное, но достоверное снижение, более выраженное у пациентов подгруппы 3б. В подгруппе 3б на финальном этапе исследования величина В-лимфоцитов статистически не отличалась от аналогичной у здоровых (4б).

Титр циркулирующих иммунных комплексов у больных статистически достоверно превышал значения в каждой из групп контроля. При этом, во всех подгруппах больных титр иммунных комплексов достоверно снижался, с максимальной интенсивностью в подгруппах 3а и 3б. При этом, на 3-м этапе исследования значения у больных этих подгрупп статистически не отличались от аналогичных в контрольных группах.

У больных, в отличие от здоровых, определяется угнетение НСТ-теста при исходном исследовании. При этом, более интенсивное угнетение имело место у больных группы А. Следует подчеркнуть, что выраженность депрессии превосходила здоровых людей в 2,5 раза. Если стандартная терапия не оказывала влияния на величину данного показателя, то ГБО как компонент комплексной лечебной программы, способствовала незначительному, хотя и достоверному (при сравнении между этапами 1 и 3) росту величины НСТ-теста. Рост этого показателя был более интенсивный, хотя и недостаточный по отношению к норме, у представителей подгруппы 3а. На финальном этапе исследования величины НСТ-теста в подгруппе 3а отличалась от подгруппы 4а в 2 раза. В подгруппах группы Б, восстановление величины НСТ проходило более интенсивно, что в первую очередь касается подгруппы 3б. Различия между подгруппой 3а и 3б на 3-м этапе исследования по НСТ составили 6,4%. Однако эта величина НСТ так и не достигла значения в подгруппе здоровых.

Исходная величина ФАН30 у больных группы А была 3-кратно ниже, чем у здоровых в подгруппе 4а и на фоне лечения в подгруппе 1а не изменялась. В подгруппе 2а величина этого теста достоверно выросла к 3-му этапу исследования. Максимальный прирост ФАН30 был получен в подгруппе

3а. Несмотря на достоверно увеличение данного параметра в этой подгруппе, имели место 2-х кратные различия на 3-м этапе с подгруппой здоровых (4а). В группе Б исходные величины были достоверно выше, чем аналогичные в группе А. Однако, если в подгруппе 1б имела место тенденция увеличения, сменившаяся достоверным ростом в подгруппе 2б, то в подгруппе 3б имел место уже достоверный рост, интенсивность которого прослеживалась в подгруппе 3б.

Исходная величина ФЧ30 в группе А была в 2 раза ниже, чем в контроле, а в группе Б – в 2,2 раза. При этом, в обеих подгруппах 1а и 1б имела место тенденция роста этого показателя, более выраженная в подгруппе 1б. В подгруппах 2а и 2б такая тенденция сменилась достоверным ростом, причем более высокий показатель имел место в подгруппе 2б, а не 2а. Более активное увеличение отмечено при сравнении в подгруппе 3б, а не в подгруппе 3а. Однако, даже на финальном этапе исследования ФЧ30 в подгруппе 3а двукратно, а в подгруппе 3б – в 1,5 раза отличался от подгрупп контроля (4а и 4б соответственно).

Депрессия ФАН90 была столь выраженной, что исходный ее уровень у больных группы А был в 2,8 раза меньше, чем в контроле. В группе Б такая разница с контрольной группой составила 2,3 раза. При этом в обеих группах имел место рост этого показателя, причем минимальный в подгруппах 1а и 1б, более выраженный в подгруппах 2а и 2б и максимальный в подгруппах 3а и 3б. Ни в одной из подгрупп, не зависимо от варианта ХОБЛ, величины у больных не достигли соответствующих значений у здоровых. Исходная величина ФЧ90 пребывала у больных в состоянии глубокого угнетения, причем, если в группе А разница со здоровыми была 2,3 раза, то в группе Б – 1,8 раза. Достоверных различий на фоне лечения в подгруппах 1а и 1б не произошло. В подгруппах 2а и 2б достоверность различий появилась, причем с большими значениями в подгруппе 2б. В подгруппах 3а и 3б достоверность роста была более значимой, чем в подгруппах 2а и 2б соответственно. Несмотря

на прирост величины показателя уровень здоровых не был достигнут ни в одной из групп наблюдения.

Величина ИАН исходно в группе А была в 3 раза меньше, чем в контроле, а в группе Б – в 2 раза. Статистически значимых отличий на фоне лечения в подгруппах 1а и 1б не получено.

В подгруппах 2а и 2б таковые уже имели место, хотя максимальный прирост был получен в подгруппах 3а и 3б. Если в подгруппе 3а отличия с подгруппой здоровых составил 2,4, то разница между подгруппой 3б и здоровыми на этапе 3 равнялась 0,8 у.е.

Исходная величина основного фактора роста фибробластов (ОФРФ) в подгруппах больных имела статистически достоверные различия по сравнению с контрольными группами, при этом в подгруппах группы А исходные параметры также были достоверно выше, чем аналогичные показатели в подгруппах группы Б, что с одной стороны указывает на активные регенераторный процесс, происходящий в трахео-бронхиальном дереве, а, с другой, может рассматриваться в качестве одного из значимых маркеров заместительного респираторного склероза, как этапа, следующего за хроническим воспалением. При динамическом исследовании в подгруппах 1а и 2а продемонстрировано дальнейшее увеличение ОФРФ. Напротив, в подгруппе 3а, рост показателя также имел место, но интенсивность его была достоверно ниже, чем в подгруппах 1а и 2а. Аналогичные тенденции увеличения концентрации ОФРФ имели место и в подгруппах 1б и 2б. Рост ОФРФ в подгруппе 3б был достоверно меньше, чем в подгруппах 1б и 2б. По результатам наблюдения только в подгруппах 3а и 3б величина ОФРФ приблизилась к нормативным значениям в контрольных группах, хотя и имела от них статистически достоверные различия.

У больных подгрупп группы А, частота генов-кандидатов, как TNF- α , интерлейкина 8, глутатионтрансферазы, синтазы оксида азота была наивысшей. Несколько меньшая частота встречаемости генов ангиотензина, рецептора 2-го типа. В подгруппах группы Б частота практически всех генов

была меньше, чем в сравниваемых подгруппах группы А. Это касалось и частоты генов TNF- α и интерлейкина 8. Однако, частота таких генов как, ангиотензиногена, рецепторов к ангиотензину 1-го и 2-го типов была достоверно выше, чем в сравниваемых подгруппах группы А, что, по нашему мнению, обусловлено большей частотой встречаемости артериальной гипертензии у лиц более старших возрастных категорий, коими и являются пациенты с не пылевой ХОБЛ. У них же, частота генов-кандидатов синтазы окиси азота была практически вдвое меньшей, чем в подгруппах группы А. Следует отметить, что в группах условно здоровых лиц (без ХОБЛ), частота генов-кандидатов высоко достоверно отличалась от подгрупп больных ХОБЛ (пылевым и не пылевым вариантами). При этом, частота одновременного существования полиморфизма в подгруппах группы Б была достоверно выше, чем в сравниваемых подгруппах группы А.

При изучении частоты клинических проявлений в динамике у больных ХОБЛ оказалось, что у представителей подгруппы 1а и 2а изменений частоты сухого кашля не было. Напротив, в этих же группах имела место тенденция усиления влажного кашля. При этом если в подгруппе 3а была тенденция уменьшения частоты сухого кашля, то частота влажного уменьшилась статистически достоверно. В подгруппе 1а частота инспираторной одышки достоверно выросла по сравнению с исходными данными. При этом, в этой же подгруппе частота экспираторной одышки не изменилась. Частота одышки с ее усилением лежа и ночью в этой же подгруппе имела достоверный прирост. Приведенные клинические данные свидетельствуют о прогрессировании обструктивно-рестриктивных нарушений. К тому же, увеличение размеров печени и появление отеков на 3-м этапе исследования, свидетельствует о прогрессировании заболевания, развитии легочной гипертензии, вовлечении в процесс правых отделов сердца и формировании хронического легочного сердца. В подгруппе 2а большинство клинических признаков не имели достоверных изменений. В подгруппе 3а частота влажного кашля, удлиненного выдоха, экспираторной одышки и ее усиления лежа и ночью, стали достоверно меньше,

чем при исходном исследовании и по сравнению с подгруппами этой же группы. Сходная направленность изменений имела место и у представителей группы А. Так, в подгруппах 1б и 2б имели место преимущественно тенденционные колебания частоты признаков, в то время, как в подгруппе 3б установлено статистически достоверное снижение частоты для кашля, одышки, ночной симптоматики, количества сухих хрипов при отсутствии периферических отеков, увеличения размеров печени и набухания шейных вен.

При изучении частоты типов нарушения ФВД в динамике наблюдения оказалось, что в подгруппе 1а достоверных изменений частоты обструктивного типа не было. Напротив, частота рестриктивного и смешанного типа на этапе 3 по сравнению с этапом 1 статистически достоверно выросла, что указывает на прогрессирующий характер заболевания. В подгруппе 2а и в большей степени подгруппе 3а частота обструктивного типа достоверно снизилась. Только в подгруппе 3а достоверно меньшей стала и частота смешанного типа. В отличие от представителей группы А, в подгруппах группы Б изменения частоты типов ФВД происходило более интенсивно, причем это касается всех без исключения подгрупп. Так, достоверное уменьшение обструктивного типа установлено в подгруппах больных группы Б. Если различия частоты на исходном этапе и этапе 3 в подгруппе 1б равнялась 27,9 %, то в подгруппе 2б – 36,8 %, а в подгруппе 3б – уже 62,2 %. При этом, в подгруппах 1б и 2б появление случаев рестриктивных нарушений отмечено только на этапе 3, а в подгруппе 3б их вообще не было. В подгруппах 2б и 3б отмечено достоверное снижение частоты смешанного типа нарушений ФВД.

В подгруппе 1а величина $ОФВ_1$ продолжала снижаться, что указывает на постепенное усиление обструктивных нарушений. При этом в этой же подгруппе отмечена тенденция снижения ЖЕЛ и увеличения ОО на фоне снижения диффузионной способности легких, тенденции ухудшения скоростных показателей на уровне средних и крупных бронхов и роста АО. Представленные результаты свидетельствуют о прогрессировании как обструкции, так и ухудшении процессов альвеолярной диффузии газов, а также формировании

эмфиземы легких. В подгруппе 2а изменения скоростных показателей дыхания носили лишь тенденционный характер. Такой высокочувствительный показатель, как $ОФВ_1$ в этой подгруппе не изменился. Напротив, в подгруппе 3а установлено достоверное увеличение $ОФВ_1$, ФЖЕЛ, скоростных показателей на всех уровнях бронхов и диффузионных процессов на фоне снижения $ОО$ легких, аэродинамического сопротивления. Представленные изменения свидетельствуют как об уменьшении проявлений бронхообструктивного синдрома, так и улучшении легочного газообмена. В подгруппах 1б и 2б отмечено достоверное улучшение основных параметров, отражающих состояние воздухопроводящей системы. Это касается как $ОФВ_1$, так и $МОС_{25\%}$, $МОС_{50\%}$ и $МОС_{75\%}$. В этих же подгруппах отмечено уменьшение аэродинамического сопротивления и рост диффузионной способности лёгких. При этом, наибольший прирост данных показателей отмечено в подгруппе 3б, в которой перечисленные показатели достоверно превосходили аналогичные в подгруппе 3а. Из представленных данных следует, что течение легочного процесса при пылевой ХОБЛ более сложное и более тяжелое клинически, что проявляется слабой или частичной обратимостью нарушений. Это касается в первую очередь диффузионных параметров. В большей мере у такой категории больных обратимыми являются $ОФВ_1$ и ЖЕЛ.

При анализе вариантов лёгочной гипертензии в динамике наблюдения оказалось, что в подгруппе 1а частота начальной (минимальной) ее степени достоверно уменьшилась за счет значительного 2-х кратного прироста частоты умеренной и тяжелой гипертензии. При этом, по сравнению с подгруппой 1б прирост этот был достоверно значимый и интенсивный. Ни использование ГБО, ни ГГТ не оказывало воздействия на величину давления в легочной артерии. Из приведенных данных можно предположить, что ГГТ как компонент лечения позволял стабилизировать/замедлить прогрессирование легочной гипертензии при пылевой ХОБЛ. В подгруппе 3б, в отличие от подгруппы 3а, отмечена частичная реверсия давления крови в легочной артерии. Это проявлялось как в снижении абсолютной величины давления, так и увеличении числа больных с начальной

гипертензией. Следовательно, темпы прогрессирования органических изменений легочной артерии пылевой ХОБЛ несравненно выше, чем при ее не пылевом варианте. При анализе влияния разных режимов течения на частоту нарушений сердечного ритма оказалось, что традиционное лечение в подгруппе 1а не оказывало влияния на частоту ни суправентрикулярных, ни желудочковых экстрасистол, а также частоту гипертрофии ЛЖ, синусовой тахикардии, перегрузки правых отделов сердца, фибрилляции предсердий и негативных зубцов Т. Представленные нарушения обусловлены воздействием комплекса причин и механизмов, среди которых: кардиотоксическое влияние β_2 агонистов, дистрофия миокарда, прогрессирующая гипоксия, электрические нарушения, прогрессирование лёгочной гипертензии и формирование хронического легочного сердца. ГБО у представителей подгруппы 2а способствовала снижению частоты суправентрикулярных и вентрикулярных аритмий, синусовой тахикардии за счет преимущественно воздействия на активацию метаболических процессов в миокарде и уменьшению проявлений постоянной гипоксии. Вместе с тем, такое лечение не оказывало влияния ни на частоту дилатации правых отделов сердца, ни на гипертрофию ЛЖ. ГГТ в подгруппе 3а позволила снизить частоту суправентрикулярных нарушений ритма, синусовой тахикардии и стабилизировать частоту желудочковой экстрасистолии, гипертрофию ЛЖ (по нашим данным за счет активного воздействия на величину системного артериального давления), левосторонней атриодилатации. Результативность такого лечения в подгруппе 3б была выше, чем в подгруппе 3а, что проявилось в виде нарушений проводимости по правой ножке пучка Гиса, дилатации правых отделов сердца, фибрилляции предсердий и отрицательного зубца Т.

По результатам анализа динамики типов variability АД на фоне разных режимов терапии оказалось, что в подгруппе 1а, частота физиологического Dipper типа достоверно снизилась за счет появления на 2-м этапе Night-peaker типа. Приведенные данные свидетельствуют о прогрессирующем, преимущественно ночном характере артериальной гипертензии. В подгруппе 2а частота типов variability АД оставалась практически без изменений.

В подгруппе 3а частота Dipper типа достоверно выросла, а Non-dipper типа достоверно снизилась за счет реклассификации части больных в Dipper тип. Полученные в исследовании данные, как раз и демонстрируют эту возможность, заключающуюся в статистически достоверном снижении величины общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) на фоне ГГТ. Вместе с тем, у больных с не пылевой ХОБЛ реверсия ОПСС была значимо более эффективна, чем при пылевой ХОБЛ, что обусловлено, по нашему мнению, большей частотой приема антигипертензивных средств в группе Б. Частота некоторых структурных изменений сердца была больше в группе Б. К ним относятся: уплотнение/фиброз клапанного аппарата, уплотнение дуги аорты, митральная регургитация, дилатация левого предсердия, гипертрофия межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ, зоны акинеза и снижение сократительной функции ЛЖ. Эти различия, по нашему мнению, обусловлены, с одной стороны, более старшим контингентом больных в этой группе и, соответственно, более выраженными склеротическими и атеросклеротическими изменениями, более высокой вероятностью инфарктных изменений. Напротив, такие изменения, как легочная и трикуспидальная регургитация, дилатация правых отделов сердца были преимущественно характерными для представителей группы А. При сравнении подгруппы группы А оказалось, что разное лечение в подгруппах 1а и 2а не оказывало влияния на частоту всех признаков. Речь идет об увеличении частоты пульмональной и трикуспидальной регургитации как следствиях легочной гипертензии и хронического легочного сердца. Лечение в подгруппе 3а позволило снизить частоту уплотнения дуги аорты, митральной регургитации, расширения правых отделов сердца, стабилизировать гипертрофические процессы. Мы полагаем, что в основе таких эффектов лежит системная и локальная (пульмональная) вазодилатация, позволившая снизить системное давление и давление в легочной артерии, а также замедлить течение атеросклероза.

По результатам оценивания параметров липидограммы у больных пылевой ХОБЛ оказалось, что базисная терапия статинами оказывает позитивный эффект на некоторые показатели, однако основной гиполипидемический эффект

развивается отсроченно, в связи с чем достоверно снижение ОХ наблюдалось только на этапе 3 по сравнению с исходными данными. При этом, по степени изменения параметров подгруппы 1а и 2а были идентичными и мало различимыми статистически. Отличие от них, в подгруппе 3а отмечено не только более интенсивное, но и достоверно более значимое снижение ОХ и ТГ на фоне увеличения ХС ЛПВП. При анализе эффективности терапии в отдаленный промежуток времени оказалось, что у больных 3а группы на фоне ГГТ было в 2 раза меньше неблагоприятных результатов лечения ($\chi^2=5,89$, $p=0,001$), чем при стандартном лечении в подгруппе 1а. При этом в этой же подгруппе частота критерия «без перемен» была на 14,3 % меньше ($\chi^2=4,22$, $p=0,02$), чем в подгруппе 1а и на 8,2% меньше ($\chi^2=4,06$, $p=0,03$), чем в подгруппе с ГБО (подгруппа 2а). При этом стойко позитивные результаты лечения были получены в этой подгруппе с ГГТ на 14% больше ($\chi^2=5,51$, $p=0,00$), чем в подгруппе 1а и на 9,2% чаще ($\chi^2=3,83$, $p=0,04$), чем в подгруппе пылевой ХОБЛ с ГБО. В группе больных Б результаты лечения с использованием ГГТ были лучше, чем у пациентов группы А. Это характеризовалось как достоверно меньшей численностью пациентов с негативными результатами терапии ($\chi^2=5,70$, $p=0,009$), так и с незначительным улучшением ($\chi^2=4,70$, $p=0,02$) и стойким значительным улучшением ($\chi^2=4,50$, $p=0,03$).

На эффективность лечения оказывали влияние такие факторы, как: пылевая этиология ХОБЛ ($\chi^2=8,90$, $p<0,001$), присутствие диастолической дисфункции ($\chi^2=4,22$, $p=0,04$), гиперактивность симпатoadреналовой системы ($\chi^2=4,87$, $p=0,02$), степень расширения правого предсердия ($\chi^2=4,52$, $p=0,03$), наличие полиморфизма гена TNF- α ($\chi^2=6,40$, $p=0,0002$), наличие тахикардии ($\chi^2=5,45$, $p=0,01$), присутствие аутоиммунных нарушений ($\chi^2=4,06$, $p=0,04$), величина ОФВ₁ ($\chi^2=7,66$, $p<0,003$) и DLCO ($\chi^2=5,10$, $p=0,01$), микроциркуляторные ($\chi^2=4,54$, $p=0,03$) и тромбоагрегационные нарушения ($\chi^2=4,26$, $p=0,04$) и дислипидемия ($\chi^2=5,45$, $p=0,004$).

В подгруппе 3а не было случаев фатального инфаркта миокарда и статистически больше было случаев реверсии ОФВ₁ к должным показателям, более длительными были сроки продолжительности ремиссии, меньшим было количество обострений ХОБЛ в течение года и среднее количество госпитализаций из расчёта на 1 человека за 3 года, а также 3-х летняя выживаемость. Следует отметить, что в подгруппах 2а и 3а выживаемость была сопоставимой. При этом, не было установлено значимых различий между группами 3а и 3б. Следует отметить, что выживаемость у представителей группы Б была выше на традиционной терапии, что мы поясняем более быстрым прогрессированием ХОБЛ с формированием хронического легочного сердца, вторичной легочной гипертензии, эмфиземы лёгких и диффузного пневмосклероза. При этом кумулятивный индекс по результатам 3-х летнего лечения в подгруппе 3а был достоверно ниже, чем в сравниваемых подгруппах этой же группы.

При анализе причин смерти оказалось, что в группе Б основной из них был фатальный инфаркт миокарда, в отличие от группы А, в которой таких случаев не было, что демонстрирует роль дислипидемии и атеросклероза в развитии этих осложнений. По нашему мнению, это обусловлено более старшим контингентом больных именно в группе Б. Напротив, в группе А чаще встречались случаи формирования хронического легочного сердца и легочной гипертензии, а также тромбоэмболии легочной артерии. Стоит подчеркнуть, что у больных на фоне ГБО и в еще более превосходной степени, на фоне ГГТ, значительно реже встречались признаки токсического воздействия β_2 агонистов, таких, как постоянная тахикардия, избыточная возбудимость, тремор конечностей. Преимущественно за счет именно этих симптомов у больных подгруппы 3а частота нежелательных эффектов и была достоверно ниже, чем в подгруппах традиционного лечения и традиционного с ГБО.

Следует подчеркнуть, что кардиотоксические феномены в группе Б встречались реже, чем в группе А, что косвенно указывает на более тяжелое

течение у них бронхообструктивного синдрома и большую потребность в бронхолитиках. Только у больных 3а и 3б подгрупп установлена клинически значимая гипотония, обусловленная системной артериальной дилатацией, развившейся в следствие стимуляции высвобождения/синтеза оксида азота. В подгруппе 3б больных с гипотензией было все же достоверно меньше, чем в подгруппе 3а, что, по нашему мнению, поясняется более выраженными морфологическими изменениями сосудов как вследствие возрастных изменений, так и более тяжелого течения атеросклероза, а также меньшей площадью сохранной интимы артерий.

По нашим данным, у больных пылевой и не пылевой ХОБЛ страдают все физические, эмоциональные, мнестические и социальные сферы деятельности. Это в большей степени относится к таким показателям, как показатели ролевого физического функционирования, физического функционирования, общего здоровья, жизнеспособности, ролевого эмоционального функционирования и психологического здоровья. При этом, все перечисленные показатели (кроме показателя боли) имели худшие значения в подгруппе 1а в отличие от подгруппы 1б, что несмотря на более старший возраст в группе Б, является указателем на более тяжелое течение и худший прогноз именно у представителей группы с пылевой этиологией ХОБЛ. Наихудшие значения всех показателей имели место в подгруппах 1а и 1б, несколько лучше в подгруппах с ГБО (2а и 2б), еще более лучшие в подгруппах 3а и 3б. Однако, при сравнении аналогичных показателей между аналогичными подгруппами оказалось, что максимальное восстановление сниженных / утраченных психологических и социальных функций наблюдалось именно у больных с не пылевым вариантом ХОБЛ. При анализе показателей между подгруппами в каждой из групп наблюдения показано, что максимальный прирост был получен у больных 3а и 3б подгрупп с ГГТ.

ВЫВОДЫ

В диссертации представлено решение нового научного направления – изучена общность патогенетических механизмов формирования / прогрессирования / самоподдержания пылевой ХОБЛ, ассоциированной с дислипидемией у горнорабочих угольных шахт Донбасса, установлены клинические особенности течения заболевания, оценена их динамика, обоснован и оптимизирован лечебный подход, позволивший повысить непосредственные и отдаленные результаты терапии, улучшить качество жизни и прогноз.

1. Клинические особенности течения пылевой ХОБЛ, ассоциированной с дислипидемией в отличие от не пылевого варианта заболевания характеризуются более ранним дебютом на 4-м десятилетии жизни, более тяжелым течением бронхообструктивного синдрома (с преобладанием сухого кашля, экспираторной одышки, ночной симптоматики, сухих свистящих хрипов с удлинением выдохом, набухания шейных вен и увеличения размеров печени) с обструктивными и смешанными нарушениями ФВД, ухудшением диффузионной способности легких, минимальной/умеренной легочной гипертензией, суправентрикулярными нарушениями ритма сердца, синусовой тахикардией, гипертрофией левого желудочка, признаками перегрузки правых отделов сердца, трикуспидальной и пульмональной регургитацией, преобладанием Dipper и Non-dipper типов суточной вариабельности АД, выраженным периферическим сосудистым спазмом, минимальными атеросклеротическими изменениями сосудов головы и шеи, активацией симпатoadреналовой и альдостероновой систем.

2. У больных пылевой ХОБЛ, ассоциированной с дислипидемией установлена выраженная активация системного воспаления на фоне депрессии противовоспалительной. Традиционное лечение β_2 -агонистами и ГКГ не продемонстрировало влияния на воспалительный механизм патогенеза

заболевания. Более эффективным средством, подавляющим активный системный воспалительный процесс, является ГГТ как компонент длительной лечебно-реабилитационной программы.

3. У больных пылевой ХОБЛ, ассоциированной с дислипидемией развивается тяжелый дисбаланс оксидантно-антиоксидантного равновесия, более тяжелый, чем у больных с не пылевым вариантом заболевания, что проявляется в виде угнетения антиоксидантной защиты с низкими значениями супероксиддисмутазы, антиокислительной активности плазмы и каталазы на фоне гиперактивации перекисного окисления. Стандартная терапия не оказывала влияния на оксидантно-антиоксидантные процессы. Использование ГГТ дает возможность лишь частично затормозить активность оксидативного стресса, в то время как ГБО позволяет добиться максимального торможения оксидативной активности на фоне восстановления антиоксидантной защиты.

4. При пылевой ХОБЛ, ассоциированной с дислипидемией, развиваются сложные нарушения функции сосудистого эндотелия, вплоть до полной утраты физиологической секреторной активности и доминирования вазоспастических и тромбогенных субстанций (эндотелина-1 и тромбоксана А₂). При традиционном лечении происходило прогрессирующее усугубление тяжести эндотелиальных нарушений. Лечение с ГБО способствовало приостановке / торможению прогрессии эндотелиальных нарушений, в то время как ГГТ индуцировала частичную, хотя и отсроченную во времени регрессию тяжести эндотелиопатии.

5. У больных пылевым вариантом заболевания, ассоциированным с дислипидемией установлены преимущественно релаксационные диастолические нарушения, усугубляющие нарушения гемодинамики малого круга кровообращения, индуцированные ХОБЛ. На фоне традиционного лечения увеличилась частота не только жесткостных нарушений, но и появились псевдонормальный и рестриктивный типы диастолической дисфункции, свидетельствующие об усугублении / необратимости диастолических нарушений. ГБО способствовала лишь частичному

торможению темпов прогрессирования диастолической дисфункции левого желудочка, в то время как ГГТ приводила к уменьшению частоты жесткостно-релаксационных нарушений и предупреждала появление рестриктивных и псевдонормальных диастолических вариантов.

6. Сложные и многокомпонентные коагуляционно-тромбоагрегационные нарушения при пылевой ХОБЛ, ассоциированной с дислипидемией, характеризовались развитием вторичного эритроцитоза, повышением вязкости крови и активацией синтеза тромбогенных субстанций (фибриногена и протромбина), активацией адгезивно-агрегационных свойств тромбоцитов. ГБО позволила корригировать лишь некоторые из установленных механизмов гиперкоагуляционно-гиперагрегационного синдрома, в то время как ГГТ продемонстрировала дополнительные возможности в виде снижения тромбогенного риска (угнетение механизмов гиперадгезии-гиперагрегации и продукции фибриногена и протромбина).

7. Микроциркуляторные нарушения наряду с вязкостными, коагуляционно-агрегационными изменениями, периферическим сосудистым спазмом, являются единым звеном сложного и многокомпонентного процесса, усугубляемого постоянной симпатической гиперактивацией и вторичным альдостеронизмом. Микроциркуляторные нарушения характеризуются в равной степени спастическим или застойно-стазическим типами капиллярной перестройки сосудистого русла. Только ГГТ приводила к реверсии патологических типов микроциркуляции и трансформации их в нормоемический вариант за счет как центральной, так и периферической артерио- и артериолодилатации, базирующейся на интенсификации / восстановлении функции сосудистого эндотелия.

8. Иммунологические нарушения у больных пылевой ХОБЛ, ассоциированной с дислипидемией характеризовались значительной Т-лимфоцитарной, преимущественно хелперной депрессией с активацией продукции цитотоксических киллеров, активных В-лимфоцитов и циркулирующих иммунных комплексов, что свидетельствует о сложном

дисбалансе иммунитета с активацией неспецифических аутоиммунных реакций, что наряду с системным воспалением, и депрессией фагоцитоза, замыкает порочный круг самопрогрессирования заболевания. Частичная реверсия Т-лимфопении и стартовой гиперактивности В-лимфоцитарной системы и аутоиммунитета происходила на фоне использования ГБО, но в большей степени при продолжительном применении ГГТ.

9. Увеличение содержания ОФРФ в крови при пылевой ХОБЛ, ассоциированной с дислипидемией может рассматриваться в качестве маркера прогрессирования заместительного респираторного склероза, являющегося результатом хронического воздействия угольной пыли и активного эндобронхиального и системного воспаления. Только ГГТ как компонент комплексной лечебной программы способствовала стабилизации уровня ОФРФ, что является маркером угнетения легочного фиброобразования.

10. В патогенезе формирования пылевой ХОБЛ, ассоциированной с дислипидемией принимает участие комплекс генов-кандидатов (TNF- α ; ген, кодирующий продукцию и активность интерлейкина 8; глутатионтрансфераза; ангиотензиноген; рецепторов 2-го типа ангиотензина и синтазы оксида азота), полиморфизм которых проявляется многочисленными одновременно существующими механизмами формирования / прогрессирования как лёгочной, так и кардиоваскулярной патологии (ИБС, артериальной гипертензии, атеросклероза), что демонстрирует общность и взаимозависимость кардио-респираторных механизмов.

11. Динамика комплекса клинических и инструментальных параметров на фоне продолжительной ГГТ характеризовалась статистически достоверным ($p < 0,05$) уменьшением проявлений бронхообструктивного синдрома (уменьшением частоты влажного кашля, экспираторной одышки, горизонтальной и ночной одышки, сухих хрипов, удлиненного выдоха, набухания югулярных вен, аэродинамического сопротивления, альвеолярного объема и увеличением ОФВ₁, ЖЕЛ и диффузионной способности лёгких –

DLCO) и синдрома легочной гипертензии (стабилизацией систолического давления крови в легочной артерии, уменьшением венозной гипертензии малого круга кровообращения, выбухания ствола легочной артерии, размеров правых контуров сердца). Влияние ГГТ на кардиальную систему проявлялось в виде статистически значимого ($p < 0,05$) снижения частоты суправентрикулярных аритмий; тахикардального синдрома; стабилизации частоты гипертрофии ЛЖ, левосторонней атриодилатации и ОПСС, митральной и пульмональной регургитации; достижением физиологического суточного биоритма артериального давления.

12. При анализе отдаленных результатов лечения установлено, что у больных пылевой ХОБЛ, ассоциированной с дислипидемией на фоне гипоксигиперокситерапии в отличие от традиционного лечения зафиксировано в 2 раза меньше неблагоприятных результатов лечения ($\chi^2=5,89$, $p=0,001$). Частота критерия «без перемен» была на 14,3% меньше ($\chi^2=4,22$, $p=0,02$), чем при стандартном лечении и на 8,2% меньше ($\chi^2=4,06$, $p=0,03$), чем при использовании ГБО. Устойчивые позитивные результаты лечения были получены в подгруппе пылевой ХОБЛ с дислипидемией на фоне ГГТ на 14% чаще ($\chi^2=5,51$, $p=0,001$), чем при стандартном лечении и на 9,2% чаще ($\chi^2=3,83$, $p=0,04$), чем в подгруппе с ГБО.

13. Отдаленные результаты лечения пылевой ХОБЛ, ассоциированной с дислипидемией в группе ГГТ характеризовались статистически достоверно ($p < 0,05$) более высокой частотой позитивных результатов; показателей качества жизни; частоты достижения ремиссии и ее продолжительности; трехлетней выживаемости (97,7%) против 88,9% и 93,2% в соответствующих подгруппах сравнения; меньшим кумулятивным индексом; частотой госпитализации; фатальных и не фатальных событий; нежелательных эффектов лечения, индуцированных медикаментами.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Особенности течения пылевой ХОБЛ, ассоциированной с дислипидемией являются: раннее (по сравнению с не пылевой ХОБЛ) начало, прогрессирующий характер бронхобструктивного синдрома, быстрое присоединение легочной гипертензии, суправентрикулярные нарушения ритма, перегрузка/дилатация правых отделов сердца, вторичное развитие трехстворчатой и пульмональной регургитации, нарушение циркадного биоритма регуляции артериального давления в сторону его недостаточной / неоптимальной ночной депрессии, выраженный периферический сосудистый спазм в сочетании с минимальными атеросклеротическими изменениями артерий головы и шеи и признаками активации симпато-адреналовой и альдостероновой систем.

2. Больным пылевой ХОБЛ, ассоциированной с дислипидемией предпочтительно выполнять комплекс инструментальных (ФВД с исследованием диффузионной способности лёгких, ЭКГ покоя, холтеровское кардиомониторирование, ЭхоКГ) и лабораторных (воспалительные и противовоспалительные цитокины; липидограмма; комплекс оксидантно-антиоксидантной защиты; маркеры эндотелиальной функции артерий; вязкостные и коагуляционно-агрегационные; микроциркуляторные и морфометрические; иммунологические и фагоцитарные; регенераторные; генетические параметры) для установления тяжести нарушений, выбора лечебной тактики и оценки прогноза.

3. При исходном исследовании и в процессе динамического наблюдения врачу общей практики целесообразно мониторировать комплекс лабораторных (липидограмма, С-реактивный белок, туморнекротический фактор-альфа, интерлейкин-6, антиокислительная активность плазмы крови, супероксиддисмутаза, каталаза, эндотелин 1, тромбоксан А2, оксид азота, содержание эритроцитов и их морфометрические показатели, вязкость,

гематокрит, фибриноген, протромбин, агрегационные параметры, показатели микроциркуляции, иммунологические, фагоцитарные и регенераторные параметры) и инструментальных исследований (ЭКГ покоя, суточное кардиомониторирование ЭКГ, ЭхоКГ, сонография и доплерография артерий головы и шеи) с целью выявления и последующей коррекции факторов риска.

4. В основе лечебного эффекта ГГТ лежит комплекс респираторных, кардиотропных, вазотропных, противовоспалительных, антиоксидантных, сосудистых, микроциркуляторных, антитромботических и метаболических эффектов, направленных на коррекцию / устранение патологических нарушений с целью длительной комплексной пульмо-, кардио- и ангиопротекции.

5. Липидснижающая терапия у больных пылевой ХОБЛ с дислипидемией является неотъемлемой частью комплексного лечения, направленного на коррекцию и торможение как уже имеющейся, так и вероятной кардиоваскулярной патологии (ИБС, артериальной гипертензии, атеросклероза, нарушений ритма сердца, сердечной недостаточности).

6. Перед началом курса ГГТ необходимо определить индивидуальную чувствительность пациентов к гипоксии путем проведения 10-минутного гипоксического теста (вдыхание через маску газовой смесью, содержащей 12% кислорода) с ежеминутным мониторингом частоты сердечных сокращений и насыщения гемоглобина кислородом для дальнейшего выбора оптимальной схемы лечения. Пробу с задержкой дыхания целесообразно проводить в двух вариантах: задержка дыхания на вдохе (проба Штанге) и задержка дыхания на выдохе (проба Генча). Пробы необходимо оценивать по продолжительности времени задержки и по показателю реакции частоты сердечных сокращений (ЧСС). Показатель реакции является отношением ЧСС после окончания пробы к исходной частоте пульса. Тест с задержкой дыхания на вдохе целесообразно проводить следующим образом. Исходно у обследуемого дважды необходимо подсчитать пульс за 30 секунд в положении стоя. Дыхание необходимо задерживать на полном вдохе после трёх дыханий

на 75% глубины полного вдоха. Время задержки регистрировать по секундомеру. После возобновления дыхания подсчитать частоту пульса. По длительности задержки дыхания пробу оценить следующим образом: менее 39 сек – результат неудовлетворительный; 39-49 сек – результат удовлетворительный (достаточный); свыше 50 сек – результат хороший. Показатель реакции у здоровых людей равняется 1,1-1,2.

7. Каждый сеанс должен состоять из 5 серий пятиминутного вдыхания гипоксической смеси и интервалов дыхания комнатным воздухом (нормоксические интервалы), такой же длительности или гипероксической газовой смеси O_2 . При неудовлетворительных пробах Штанге и Генча, показатели реакции более 1,2 тренировки нужно начинать с подачи 15%-14% гипоксической смеси. При удовлетворительных пробах Штанге и Генча тренировки начинать с 13%-12% насыщения кислородом гипоксической смеси. При пробах Штанге и Генча – «хорошо», тренировки целесообразно начинать с подачи 12%-11% гипоксической смеси. Продолжительность курсового лечения должна составлять не менее 15 последовательных процедур 2 раза в год при суммарной длительности лечения не менее 3-х лет.

8. Сеансы ГБО целесообразно проводить в одноместных барокамерах БЛКС-303МК. Курс должен включать 10 сеансов, величина избыточного давления 0,2-0,5 атм., экспозиция изопрессии 30-40 минут.

9. Тахикардальный синдром, развивающийся в первые дни ГГТ и продолжающийся в течении первых 5-9 дней является временным и не требует проведения дополнительной коррекции, поскольку самопроизвольно регрессирует по истечению 10 дней к моменту формирования долговременной адаптации к гипоксии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	- артериальная гипертензия
АД	- артериальное давление
АО	- альвеолярный объем
АОА	- антиоксидантная активность плазмы крови
ВАдТр	- время адгезии тромбоцитов
ГБО	- гипербарическая оксигенация
ГГТ	- гипокси-гиперокситерапия
ГКГ	- глюкокортикоидные гормоны
ГЛЖ	- гипертрофия левого желудочка
ИАН	- индекс активации нейтрофилов
ИММЛЖ	- индекс массы миокарда левого желудочка
ИЭМ	- индекс эффективности микроциркуляции
КБД	- коэффициент бронходилатации
ЛЖ	- левый желудочек
ЛПВП	- липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	- липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП	- липопротеиды очень низкой плотности
МДА	- малоновый диальдегид
ММЛЖ	- масса миокарда левого желудочка
МОС _{25% 50% 75%}	- максимальные объемные скорости на уровнях 25% , 50% и 75% форсированной жизненной емкости легких
НСТ	- тест с нитросиним тетразолам
ОО	- остаточный объем

ОПСС	- общее периферическое сосудистое сопротивление
ОТС	- относительная толщина стенки левого желудочка
ОФВ ₁	- объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
ОФРФ	- основной фактор роста фибробластов
ОХ	- общий холестерин
ПБ	- показатель боли
ПЖ	- показатель жизнеспособности
ПМ	- показатель микроциркуляции
ПОЗ	- показатель общего здоровья
ППЗ	- показатель психологического здоровья
ПР	- показатель реакции
ПРФФ	- показатель ролевого физического функционирования
ПРЭФ	- показатель ролевого эмоционального функционирования
ПСФ	- показатель социального функционирования
ПФФ	- показатель физического функционирования
ПЦР	- полимеразная цепная реакция
РК	- резерв кровотока
САгТр	- степень агрегации тромбоцитов
САдТр	- степень адгезии тромбоцитов
СКР	- свободные кислородные радикалы
СОД	- супероксиддисмутаза
ТГ	- триглицериды
ТхА2	- тромбоксан А2
ЭКГ	- электрокардиограмма
ЭТ-1	- эндотелин 1

ЭхоКГ	- эхокардиография
ФАН	- фагоцитарная активность нейтрофилов
ФВД	- функция внешнего дыхания
ФЖЕЛ	- форсированная жизненная емкость легких
ФЧ	- фагоцитарное число
ХОБЛ	- хроническая обструктивная болезнь легких
ЦИК	- циркулирующие иммунные комплексы
DLSO	- диффузионная способность легких
DT	- время замедления потока быстрого наполнения
IVRT	- время изоволюмического расслабления
M	- среднее значение
m	- ошибка среднего значения
NO	-оксид азота
p	- критерий достоверности
TxA2	- тромбоксан A2
TNF- α	- туморнекротический фактор альфа
χ^2	- критерий хи-квадрат

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Авдеев, С. Н. Хроническая обструктивная болезнь легких – как системное заболевание [Текст] / С.Н. Авдеев // Пульмонология. – 2007. – № 2. – С. 104-112.
2. Авдеев, С. Н. Современные подходы к диагностике и терапии легочной гипертензии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / С. Н. Авдеев // Пульмонология. – 2009. – № 1. – С. 90-93.
3. Авдеев, С. Н. Вторичная легочная гипертензия [Текст] / С. Н. Авдеев ; под ред. Ю. Н. Беленковой, З. Г. Огановой // Кардиология: Национальное руководство. Краткое издание. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – С. 761-766.
4. Авдеев, С. Н. Эффективность и безопасность препарата СпириваРеспимат при ХОБЛ и бронхиальной астме [Текст] / С. Н. Авдеев // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – № 18. – С. 16-26.
5. Авдеев, С. Н. Неинвазивная вентиляция легких у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в стационаре и домашних условиях [Текст] / С. Н. Авдеев // Пульмонология. – 2017. – № 2. – С. 232-249.
6. Агапова, Ю.Р. Аутоиммунный синдром как маркер длительного и прогностически неблагоприятного течения хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы / Ю. Р. Агапова, А. В. Гулин, Е.В. Малышева // Лечебное дело. – 2014. – №1. – С. 84-90.
7. Агеев, Ф. Т. Новые рекомендации по диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (диастолической сердечной недостаточности) / Ф.Т. Агеев, А.Г. Овчинников // Журнал сердечная недостаточность. – 2013. – Т.79, № 5. – С. 297-299.
8. Адаптация к интервальной гипоксии-гипероксии улучшает когнитивные функции и физическую выносливость у пожилых / У. Байер,

О.С. Глазачев, Р. Ликар, М. Бурчер [и др.] // Успехи геронтологии. – 2017. – №2. – С. 255-261.

9. Актуальные проблемы пульмонологии в современной профпатологической клинике / Л.А. Шпагина, Е.Л. Потеряева, О.С. Котова, И.С. Шпагин, Е.Л. Смирнова // Медицина труда и промышленная экология. – 2015. – № 9. – С. 11-14.

10. Алекса, В. И. Практическая пульмонология [Текст] / В. И. Алекса, А. И. Шатихин. – Москва: Триада-Х, 2005. – 696 с.

11. Александрова, Ю. Н. О системе цитокинов / Ю. Н. Александрова // Педиатрия. – 2007. – № 3. – С.124-128.

12. Алехин, М. Н. Эхокардиографическая оценка диастолической функции левого желудочка сердца у пациентов с сохранной фракцией выброса / М. Н. Алехин, А. М. Гришин, О. А. Петрова // Кардиология. – 2017. – Т. 57, №2. – С. 40–45.

13. Амосов, В. И. Микроциркуляторные дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / В.И. Амосов, В.П. Золотницкая, О. В. Лукина // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2005. – № 4 – С. 41-45.

14. Анчишкина, Н.А. Кардиопротекторный эффект адаптации к гипоксии и гипероксии при однократных и многократных физических нагрузках / Анчишкина Н.А., Сазонтова Т.Г. // V Российская конференция «Гипоксия: механизмы, адаптация, коррекция», Москва. – 2008. – С.44.

15. Артемова, Л. В. Влияние лечебно-реабилитационных программ на клиничко-функциональные показатели профессиональной обструктивной болезни легких [Текст] / Л.В. Артемова, В.Г. Суворов // Медицина труда и промышленная экология. – 2020. – №4. – С. 29-35.

16. Артериальная ригидность периферических сосудов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и при ее сочетании с артериальной гипертензией [Текст] / В. В. Гайнитдинова, А. Б. Бакиров,

Э.Х. Ахметзянова [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2013. – Т.94 (6). – С. 808-812.

17. Ассоциации метаболического синдрома и сниженной функции легких у лиц молодого возраста [Текст] / Н. А. Ковалькова [и др.] // Терапевтический архив. – 2017. – № 10. – С. 54-61.

18. Бабанов, С.А. Клинико-лабораторные особенности и прогнозирование течения хронического пылевого бронхита, силикоза и пневмокониоза от воздействия сварочных аэрозолей [Текст] / С. А. Бабанов, Д. С. Будащ // Санитарный врач. – 2016. – № 4. – С. 37-47.

19. Бабанов, С.А. Изучение цитокинового профиля и прогнозирование течения профессиональных заболеваний лёгких в крупном промышленном регионе [Текст] / С.А. Бабанов, Д.С. Будащ // Медицинская наука и образование Урала. – 2016. – №1. – С.30-36.

20. Барабанова, Е. Н. GOLD (2017): что и почему изменилось в глобальной стратегии лечения хронической обструктивной болезни легких [Текст] / Е. Н. Барабанова // Пульмонология. – 2017. – № 2. – С. 274-282.

21. Бабий, Л. Н. Диастолическая дисфункция левого желудочка сердца и ее роль в развитии сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца [Текст] / Л. Н. Бабий, Н. П. Строганова, Ю. О. Хоменко // Український кардіологічний журнал. – 2017. – №3. – С. 20-26.

22. Басанец, А. В. Компьютерная томография высокого разрешения для диагностики ранних стадий пневмокониоза от воздействия угольной пыли [Текст] / А. В. Басанец // Медицина труда и промышленная экология. – 2007. – № 4. – С. 23-30.

23. Бачинский, О. Н. Системное воспаление при хронической обструктивной болезни легких профессиональной и непрофессиональной этиологии [Текст] / О.Н. Бачинский, В.И. Бабкина, С.А. Прибылов // Человек и его здоровье: Курский научно-практический вестник. – 2011. – № 1. – С. 26-30.

24. Бачинский, О. Н. Клинико-патогенетические особенности профессионального бронхита [Текст] / О. Н. Бачинский, В.И. Бабкина // Медицина труда и промышленная экология. – 2014. – № 7. – С. 28-31.
25. Бектасова, М.В. Клеточный иммунитет у медицинских работников с профессиональной бронхиальной астмой и обструктивным бронхитом [Текст] / М.В. Бектасова, В.А. Капцов, А.А. Шепяев // Гигиена и санитария. – 2013. – № 2. – С. 34-36.
26. Белевский, А. С. Реабилитация. – В кн. «ХОБЛ: Клинические рекомендации», ред. А.Г. Чучалин. – М: Атмосфера, 2003. – С. 134-142.
27. Билецкий, С. В. Гипоксически-гиперкапнические тренировки в кардиологии / С. В. Билецкий, А. И. Гоженко. – Черновцы, 2007. – 148 с.
28. Бодиенкова, Г.М. Цитокиновый профиль у работающих в алюминиевой промышленности с профессиональной бронхолегочной патологией [Текст] / Г.М. Бодиенкова, Е.В. Боклаженко // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 4/1. – С. 37–39.
29. Бондарев, О.И. Остеопластическая пульмопатия как эпителиально-мезенхимальная трансформация и как пневмокониоз (аналитический обзор и собственное наблюдение) [Текст] / О.И. Бондарев, В.В. Разумов, А.Л. Ханин // Пульмонология. – 2015. – № 3. – С. 378-383.
30. Борисова, О. Н. Диагностика эффективности немедикаментозных методов лечения в клинике внутренних болезней [Текст] / Под ред. А.А.Хадарцева. –Тула: «Тульский полиграфист», 2004. – 260с.
31. Боровиков, В.П. Statistica –статистический анализ и обработка данных в среде Windows [Текст] /В.П.Боровиков, И.П. Боровиков. – М., 2006. – С.24-108.
32. Борукаева, И. Х. Эффективность гипокситерапии у больных хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / И. Х. Борукаева // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. – 2009. – №2. - С. 16-18.
33. Братик, А. В. Эффективность интервальной гипоксической

тренировки в медицине и спорте [Текст] / А. В. Братик, Т. Н. Цыганова // Вестник новых медицинских технологий. – 2013. – №1. – С. 12-18.

34. Брыляева, Е. В. Иммуногенетические исследования хронической обструктивной болезни легких [Текст] / Е. В. Брыляев, Н. Н. Крюков, А. В. Жестков // Пульмонология. – 2011. – № 3. – С. 55-57.

35. Будневский, А.В. Клинико-патогенетические взаимосвязи сердечно-сосудистых заболеваний и хронической обструктивной болезни легких [Текст] / А. В. Будневский, Е. Ю. Малыш // Кардиология. – 2017. - № 4. – С. 89-93.

36. Валуцина, В.М. Розробка рекомендації щодо профілактики, оздоровлення, реабілітації та диспансеризації гірників за результатами моніторингу впливу умов праці на їх здоров'я / В. М. Валуцина, О.Ю. Ніколенко, Н.Д. Ласткова // Удосконалення санітарно-гігієнічного моніторингу впливу умов праці на здоров'я гірників вугільних шахт: монографія / За ред. Г. С. Передерія, Д. О. Ласткова, О. В. Партаса. – Донецьк, 2012. – С. 268-277.

37. Васильева, О. С. Хроническое обструктивное заболевание легких и профессиональные факторы [Текст] / О. С. Васильева // Пульмонология. – 2007. – № 6. – С.5-11.

38. Васильева, О. С. Хроническая обструктивная болезнь легких как профессиональное заболевание: факторы риска и проблема медико-социальной реабилитации больных [Текст] / О.С. Васильева, Н.Ю. Кравченко // Росс. мед. журнал. – 2015. – №21 (5). – С. 22-26.

39. Вассерман, Л.И. Психологическая диагностика отношения к болезни. Пособие для врачей [Текст] / Л. И. Вассерман, Б. В. Иовлев, Э.Б. Карпова, А. Я. Вукс. – СПб: Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева, 2005. – 33 с.

40. Ватутин, Н.Т. Особенности обследования и лечения больных с хронической сердечной недостаточностью и сопутствующей хронической

обструктивной болезнью легких [Текст] / Н. Т. Ватутин, А.С. Смирнова, Е.С. Гасендич // Клиническая медицина. – 2017. – № 6. – С. 558-562.

41. Вибір оптимальних режимів для проведення інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань у медичній практиці та спортивній медицині (методичні рекомендації) [Текст] / О.В. Коркушко, Т.В. Серебровська, В.Б. Шатило [та інш.] // К., 2010. – 30 с.

42. Визель, И.Ю. Оценка состояния больных хроническим бронхитом и ХОЗЛ в период семилетнего наблюдения [Текст] / И.Ю. Визель, Е. И. Шмелев, А. А. Визель // Пульмонология. – 2008. – № 4. - С. 41-46.

43. Визель, А.А. Комплексный подход к терапии острых и хронических заболеваний органов дыхания [Текст] / А.А. Визель, И.Ю. Визель, Э.Д. Гизатуллина // Медицинский совет. – 2017. – №18. – С. 102-106.

44. Винникова, М.А. История использования гипоксическо-гипероксической тренировки в медицине [Текст] / М. А. Винникова, М. С. Титков // Вопросы наркологии. – 2014.– №5. – С. 128-146.

45. Влияние регулятора энергетического обмена на клиническое течение и биомаркеры воспаления при лечении обострений тяжелой хронической обструктивной болезни легких [Текст] / М.С. Санжаровская, Н.В. Варвянская, Н.С. Ямкина [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2008. – №3. – С. 109-116.

46. Влияние массажа и мануальной терапии на состояние кардиореспираторной системы пациентов с хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / Н. С. Айрапетова [и др.] // Физиотерапевт. – 2017. – № 1. – С. 4-9.

47. Влияние прерывистой нормобарической гипокситерапии на компенсаторно-адаптационные возможности организма в комплексной предоперационной подготовке к кардиохирургическому лечению пациентов с ишемической кардиомиопатией [Текст] / Л.Г. Гелис, Т.А. Дубовик, А.Н. Новиков [и др.] // Кардиология в Беларуси. – 2013. – №5 (30). – С. 19-38.

48. Влияние интервальных гипоксических тренировок на функциональное состояние человека в условиях гипоксической гипоксии [Текст] / В.О. Самойлов, А.Л. Максимов, Е.Б. Филиппова [и др.] // Вестник российской военно-медицинской академии. – 2014. – №4(48). – С. 158-163.

49. Влияние прерывистой нормобарической гипоксии на системную гемодинамику, биохимический состав крови и физическую работоспособность лиц пожилого возраста [Текст] / Е.А. Ключникова, Л.В. Аббазова, М.А. Лоханникова [и др.] // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2017. – №4. – С. 155-163.

50. Влияние длительного воздействия промышленных аэрозолей на функциональное состояние бронхолегочной системы у работников алюминиевого производства [Текст] / Е.А. Бейгель, Е. В. Катаманова, С.Ф. Шаяхметов [и др.] // Гигиена и санитария. – 2016. – № 12. – С. 1160-1163.

51. Верткин, А.Л. Коморбидность – новая патология. Технология ее профилактики и лечения [Текст] / А.Л. Верткин, Н.О. Ховасова // Архив внутренней медицины. – 2013. – № 4. – С. 68–72.

52. Возможности коррекции капиллярного кровообращения в легких у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких с сочетанной патологией [Текст] / В. П. Золотницкая [и др.] // Пульмонология. – 2017.– №6. – С. 767-775.

53. Возрастные изменения реологических свойств крови и функционального состояния эндотелия под влиянием нормобарической гипоксии [Текст] / О. В. Коркушко, В. Ю. Лишневецкая, Г. В. Дужак [и др.] // Журнал АМН України. – 2009. – Т.15, №3. – С. 488-499.

54. Волкова, Л. И. С-реактивный белок как показатель системного воспаления у больных хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / Л. И. Волкова, А. В. Тимофеева // Научное обозрение. – 2014. – № 1. – С. 68-69.

55. Гайнитдинова, В. В. Структурно-функциональные изменения крупных периферических сосудов у больных [Текст] / В. В. Гайнитдинова,

А.Б. Бакиров, Э.Х. Ахметзянова // Практическая медицина. – 2013. – №5 (71). – С. 56-61.

56. Гайнитдинова, В. В. Хроническая обструктивная болезнь легких с легочной гипертензией: особенности течения, выживаемость, предикторы летальности [Текст] / В. В. Гайнитдинова, С. Н. Авдеев // Пульмонология. – 2017. – №3. – С. 357-365.

57. Гипербарическая медицина : практическое руководство / Под ред. Д.Матьё. – М. : Бином. Лаборатория знаний, 2009. – 720 с.

58. Гипербарическая оксигенация как метод иммунокоррекции при рецидивирующем течении хронического обструктивного бронхита [Текст] / Е.А. Петрова, С. И. Сокуренок, М. П. Корниенко // Вопросы гипербарической медицины. – 2010. – Вып.13, №1-2. – С. 55-56.

59. Генетический полиморфизм генов цитокинов системы воспаления и состояние сосудистой стенки у больных артериальной гипертензией [Текст] / Л. О. Минушкина, О. Ю. Асейчева, М. С. Кочкина, А. Г. Никитин, Д. А. Затейщиков // Артериальная гипертензия. – 2017. - №2. – С. 17-19.

60. Глазачев, О.С. Оптимизация применения интервальных гипоксических тренировок в клинической практике [Текст] / О. С. Глазачев // Медицинская техника. – 2013. – №3(279). – С. 21-24.

61. Горанчук, В. В. Гипокситерапия / В. В. Горанчук, Н. И. Сапова, А. О. Иванов. – СПб: ООО «Элби-СПб», 2003. – 536 с.

62. Граник, В.Г.Оксид азота (NO). Новый путь к поиску лекарств. – В.Г. Граник, Н. Б. Григорьев. – М: Вузовская книга, 2015. – 360 с.

63. Гринцова, А.А. Влияние гипербарической оксигенации на показатели вариабельности сердечного ритма у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких пылевой этиологии [Текст] / А.А.Гринцова, Е.Г.Ладария // Вісник гігієни та епідеміології. – 2010. – Т.14, №1 (Додаток). – С. 96-97.

64. Гринцова, А.А. Изменение цитокинового профиля и показателей гуморального иммунитета у пациентов с профессиональным хроническим

обструктивным заболеванием легких в результате лечения методом гипербарической оксигенации [Текст] / А.А. Гринцова, Е.Г. Ладария // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2012. – Т. 13, № 2. – С. 246-248.

65. Гусев, Е.Ю. Системное воспаление: теоретические и методологические подходы к описанию модели общепатологического процесса. Часть. 1. Общая характеристика процесса [Текст] / Е.Ю. Гусев, В.А. Черешнев // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2012. – № 4. – С. 3-14.

66. Гусев, Е.Ю. Системное воспаление: теоретические и методологические подходы к описанию модели общепатологического процесса. Часть 3. Предпосылки несиндромального подхода [Текст] / Е.Ю. Гусев, В.А. Черешнев // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2013. – № 3. – С. 3-14.

67. Даниленко, С. А. Микроциркуляторные нарушения в слизистой оболочке бронхов при хронической обструктивной болезни легких / С.А. Даниленко, Ю. С. Ландышев // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2010. – № 1. – С. 39-41.

68. Диагностика предрасположенности к формированию хронического легочного сердца при профессиональной пылевой патологии легких [Текст] / Н. И. Панев, О. Ю. Коротенко, В. В. Захаренков [и др.] // Медицина труда и промышленная токсикология. – 2014. – № 10. – С. 35-38.

69. Диагностические критерии профессионального бронхита и хронического обструктивного заболевания легких при наличии сопутствующей артериальной гипертензии [Текст] / И.Ф. Костюк, А.А. Калмыков, В.В. Бязова [и др.] // Мир медицины и биологии. – 2012. – №2. – С.47-50.

70. Диагностические особенности развития атеросклероза у шахтеров с антракосиликозом [Текст] / Н.И. Панев, В.В. Захаренков, О.Ю. Коротенко [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2016. – №5. – С.16-20.

71. Динаміка клініко-патофизиологічних розладів у хворих на пневмоконіоз залежно від стадії легенової хвороби [Текст] / В.В. Чугунов, Л.О. Васякіна // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2013. – № 1(11). – С. 115–118.

72. Демуров, Е. А. Гипербарическая оксигенация и ее воздействие на организм [Текст] / Е. А. Демуров, В. А. Шпектор // Вопросы гипербарической медицины. – 2007. – №3. – С.2

73. Газизов, О.М. Современные проблемы развития патологии верхнего отдела респираторного тракта у горнорабочих [Текст] / О.М. Газизов // Вестник КазНМУ. – 2014. – №2. – С. 21–23.

74. Гайнитдинова, В. В. Хроническая обструктивная болезнь легких с легочной гипертензией: особенности течения, выживаемость, предикторы летальности [Текст] / В.В. Гайнитдинова, С.Н. Авдеев // Пульмонология. - 2017. - №27 (3). – С. 357-365.

75. Глазачев, О. С. Технологии коррекции психофизиологических функции и повышения резерва человека: реализация принципов адаптационной медицины [Текст] / О. С. Глазачев // Вестник международной академии наук. – 2013. – №1. – С. 45-54.

76. Глазачев, О. С. Оптимизация применения интервальных гипоксических тренировок в клинической практике [Текст] / О.С. Глазачев // Медицинская техника. – 2013. – №3(279). – С. 21-24.

77. Гельцер, Б. И. Оценка артериальной ригидности у больных хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / Б.И. Гельцер, Т.А. Бродская, В. А. Невзорова // Пульмонология. – 2008. – № 1. – С. 45-50.

78. Граник, В.Г. Оксид азота (NO) / В.Г. Граник, Н.Б. Григорьев // Новый путь к поиску лекарств. – М.: Вузовская книга, 2015. – 360 с.

79. Даниленко, С. А. Микроциркуляторные нарушения в слизистой оболочке бронхов при хронической обструктивной болезни легких [Текст] /

С.А. Даниленко, Ю.С. Ландышев // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2010. – № 1. – С. 39-41.

80. Дисфункция эндотелия и болезни органов дыхания [Текст] / Т.А. Бродская В.А. Невзорова, Б.И. Гельцер [и др.] // Терапевтический архив. – 2007. – Т. 79, №3. – С. 76-84.

81. Ельчанинова, С.А. Влияние интервальной гипоксической тренировки на процессы перекисного окисления липидов и активность антиоксидантных ферментов [Текст] / С.А. Ельчанинова, И.В. Смагина, Н.А. Кореньяк // Физиология человека. – 2003. – Т. 29, №3. – С. 72-75.

82. Еселевич, С. А. О патогенетическом единстве пневмокониозов и пылевого бронхита [Текст] / С.А. Еселевич, В.В. Разумов // Медицина труда и промышленная экология. – 2007. – № 7. – С. 28-33.

83. Ерофеев, М. П. Хронические обструктивные заболевания легких [Текст] / М. П. Ерофеев // ГлавВрач. – 2017. – № 9. – С. 7-20.

84. Ефремов, А. В. Уровень метаболитов оксида азота и жирорастворимых витаминов-антиоксидантов в крови у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на разных стадиях заболевания [Текст] / А.В. Ефремов, Р.Е. Тулеутаева, И.Д. Сафронов // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2015. – №3. – С. 279-280.

85. Жила, О.В. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе хронической обструктивной болезни легких на фоне курения и отказа от него [Текст] / О. В. Жила, Н. Л Шапорова, М. А. Меншутина // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2012. – № 11. – С. 15-21.

86. Жестков, А. В., Клинико-иммунологические особенности профессионального бронхита. [Текст] / А. В. Жестков, В. В. Косарев, С. А. Бабанов // Пульмонология. – 2008. – №4. – С. 31-35.

87. Заболотникова, О.Д. Особенности легочной гемодинамики у больных профессиональными заболеваниями органов дыхания [Текст] / О.Д. Заболотникова, С.Г. Наугольных // Материалы Всерос. науч.-практич. конф. «Научно-методическое обеспечение деятельности центров профпатологии в

современных условиях» посвящ. 55-го Ростовского обл. центра профпат. - Шахты, 2013. - С. 94-96.

88. Зайцев, А. А. Терапия обострений хронической обструктивной болезни легких [Текст] / А. А. Зайцев // Медицинский совет. – 2017. – № 5. – С. 49-53.

89. Зайцева, Н. В. Иммунная и нейроэндокринная регуляция в условиях воздействия химических факторов различного генеза [Текст] / Н.В. Зайцева, Д.В. Ланин, В.А. Черешнев. – Пермь : Изд-во Перм. нац. исслед. политехн. ун-та, 2016. – 236 с.

90. Захаренков, В.В. Прогнозирование развития хронического легочного сердца как элемент профилактики у шахтеров с хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / В.В. Захаренков, О.Ю.Коротенко, Н.И. Панев // Вестник Всерос. общества специалистов по медико-социальной экспертизе и реабилитационной индустрии. – 2012. – №4. – С. 81-85.

91. Захарова, Н.О. Функциональное состояние сосудов микроциркуляторного русла у гериатрических больных с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий [Текст] / Н.О. Захарова, Е.В. Кирилина // Клиническая геронтология. – 2014. – Т. 20, № 5/6. – С. 15-17.

92. Земсков, А.Н. Анализ условий труда горнорабочих и мероприятия по нормализации пылевого и газового состава атмосферы шахт и рудников [Текст] / А.Н. Земсков, М.Ю. Лискова, Е.В. Смирнова // Известие Тульского гос. университета. Серия: Науки о Земле. – 2017. – Вып. 2. – С. 58-68.

93. Значение растворимых молекул клеточной адгезии, метаболитов оксида азота, эндотелина-1 и их ассоциаций как маркеров прогрессирования воспаления при ХОБЛ [Текст] / Н. И. Кубышева, Л. Б. Постникова, С.К. Соодаева [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2017. – Т.9, № 2. – С.105-117.

94. Игнатова, Г. Л. Прогностические индексы и маркеры системного воспаления у пациентов с ХОБЛ и ИБС [Текст] / Г.Л. Игнатова, В.Н. Антонов // Медицинский совет. – 2017. – №4. – С. 81-85.

95. Изменение уровня маркеров воспаления и состояние периферического кровотока в микроциркуляторном русле кожи у больных хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / И.В. Тихонова, А.В. Танканаг, Н.И. Косякова, Н.К. Чемерис // Пульмонология. – 2008. – №1. – С. 64-68.

96. Изменение цитоморфологических параметров периферической крови в условиях сочетанной кардиальной патологии [Текст] / И.В. Мухин, В.Г. Гавриляк, К.С. Щербаков [и др.] // Университетская Клиника. – 2017. – №3 (24). – С. 145-150.

97. Изменения системных воспалительных и гемостатических реакций у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких с сопутствующими хронической сердечной недостаточностью и ожирением [Текст] / А.Г. Чучалин, И.Я. Цеймах, А.П. Момот [и др.] // Пульмонология. – 2014. – № 6. – С. 25-32.

98. Иммунопатогенетические особенности профессионального бронхита [Текст] / В.В. Косарев, А. В. Жестков, С. А. Бабанов [и др.] // Мед. труда и пром. экология. – 2012. – №9. – С. 22-27.

99. Иммуногенетические факторы при профессиональных заболеваниях легких [Текст] / А.В. Жестков, А.И. Косов, Н.К. Игнатова [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2008. – № 8. – С. 34-37.

100. Иммунологические особенности и прогнозирование при современных формах профессиональных заболеваний легких [Текст] / Л.А. Стрижаков, С.А. Бабанов, Д.С. Будащ [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2020. – №2. – 13-17.

101. Індивідуальні особливості адаптації людини до періодичної гіпоксії: пошук можливих генетичних механізмів [Текст] / Т.В. Серебровська, О.В. Коркушко, В. Б. Шатило [та ін.] // Фізіологічний журнал. – 2007. – №2. – С. 16-24.

102. Ишемическое прекондиционирование и возможности гипоксигиперокситерапии [Текст] / Г.А. Игнатенко, И.В. Мухин, В.Г. Гавриляк [и др.]

// Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2018. – Т.3, №3. – С. 249-256.

103. Іщук, В. О. Рекомендації щодо застосування інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань у пацієнтів літнього віку з ішемічною хворобою серця [Текст] / В. О. Іщук, В. Б. Шатило // Кровообіг та гемостаз. – 2007. – № 1. – С. 49–53.

104. Казицкая, А.С. Экспериментальные исследования влияния вредных производственных факторов на иммунный статус организма [Текст] /А.С. Казицкая // Материалы 1-ого Международного Молодежного Форума «Профессия и здоровье». – Москва: АМТ, ФГБНУ «НИИ МТ». –2016. – С. 55.

105. Калинина, Е.П. Особенности цитокинового профиля у больных хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / Е.П.Калинина, Е.Г. Лобанова // Медицинская иммунология. – 2012. – №6. –С.501-506.

106. Карапетян, С.Б. Стандарты диагностики и лечения в пульмонологии [Текст] / С. Б. Карапетян // Справочник врача общей практики. – 2017. – № 9. – С. 8-13.

107. Кардиология: национальное руководство / Под. ред. Ю.Н.Беленков, Р.В. Оганов. – М.: Гэотар-медиа, 2015. – 1232 с.

108. Кароли, Н. А. Эндотелиальная дисфункция и ее клиническое значение у больных ХОБЛ [Текст] / Н.А. Кароли, А.П. Ребров // Клиническая медицина. – 2005. – №9. – С. 10-16.

109. Качество жизни работников электролизного производства алюминия спрофессиональной бронхо-легочной патологией [Текст] / Е.А.Абраматец, П.В. Казакова, М.П. Дьякович [и др.] // Бюллетень ВСНЦСО РАМН. – 2013. – № 3(91), Ч. 1. – С. 9-12.

110. Киношенко, К. Ю. Диастолическая дисфункция левого желудочка [Текст] / К. Ю. Киношенко, Н. Е. Мищук // Ліки України. – 2017. – №8 (214). – С. 50-58.

111. Кирилина, Е. В. Средний объем тромбоцитов как прогностически неблагоприятный маркер у гериатрических больных ишемической болезнью

сердца, осложненной фибрилляцией предсердий [Текст] / Е. В. Кирилина // Аспирантский вестник поволжья. – 2014. – № 5/6. – С. 10–14.

112. Кетлинский, С. А. Цитокины [Текст] / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев. - СПб : Фолиант, 2008. - 552 с.

113. Колпакова, А. Ф. О роли загрязнения атмосферного воздуха взвешенными частицами в патогенезе хронических заболеваний легких [Текст] / А. Ф. Колпакова, Р. Н. Шарипов, Ф. А. Колпаков // Пульмонология. - 2017. - № 3. - С. 404-409.

114. Коморбидность при ХОБЛ: роль хронического системного воспаления [Текст] / А.Л. Верткин, А.С. Скотников, Е.Ю. Тихоновская [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2014. – № 11. – С. 811-816.

115. Корнев, А.В. Исследование дисперсного состава витающей углепородной пыли в очистных забоях угольных шахт Кузбасса [Текст] / А.В. Корнев, Г.И. Коршунов, М.В. Корнева // Горный информационно-аналитический бюллетень. – 2019. – №56. – С. 120-131.

116. Корнева, М.В. Исследование динамики пылевого аэрозоля угольных шахт для оценки пылевой нагрузки на органы дыхания рабочих [Текст] / М.В. Корнева, Г.И. Коршунов, А.В. Корнев // Горный информационно-аналитический бюллетень. – 2017. – №4 (51). – С. 103-111

117. Коротенко, О.Ю. Деформация миокарда и параметры диастолической функции левого желудочка у работников с артериальной гипертензией угледобывающих предприятий юга Кузбасса [Текст] / О.Ю. Коротенко, Е. С. Филимонов // Медицина труда и промышленная экология. – 2020. – №3. – С. 28-33.

118. Косарев, В.В. Профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких [Текст] / В.В. Косарев, С.А. Бабанов // Врач. - 2015. - № 7.- С. 2-7.

119. Косарев, В.В. Пылевое легкое, или пылевая болезнь легких [Текст] / В.В.Косарев // Гигиена труда и профзаболевания. – 1989. – № 8. – С. 34-36.

120. Косарев, В. В. Справочник врача-пульмонолога [Текст] / В. В. Косарев, С. А. Бабанов. - Ростов н/Д : Феникс, 2011. - 445 с.

121. Котельников, Г.П. Доказательная медицина. Научно-обоснованная медицинская практика [Текст] / Г.П. Котельников, А.С. Шпигель. –М.: Гэотар-медиа, 2012. – 436 с.

122. Крупаткин, А.И. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови [Текст] / А.И. Крупаткин, В. В. Сидоров // М.: Медицина, 2013. – 256 с.

123. Кузьмина, Л.П. Молекулярные механизмы развития профессиональной пылевой патологии [Текст] / Л.П. Кузьмина, М.М. Коляскина, Э.С. Цидильковская // Материалы Всерос. науч.-практич. конф. с междунар. участием «Региональные аспекты инновационных технологий профилактики, диагностики, лечения и реабилитации больных профессиональными и производственно-обусловленными заболеваниями верхних дыхательных путей и легких». – В. Новгород, Боровичи, 2013. – С. 37-55.

124. Ладария, Е.Г. Влияние гипербарической оксигенации на динамику функциональных показателей пациентов с хронической обструктивной болезнью легких пылевой этиологии [Текст] / Е.Г. Ладария, А.А.Гринцова, Н.П. Соболева // Здоров'я працюючих: монографії / Під ред. В.В. Мухіна. – Донецьк: ФЛП Дмитренко, 2010. – С. 140–149.

125. Ладария, Е.Г. Гипербарическая оксигенация в комплексном лечении пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких пылевой этиологии [Текст] / Е.Г. Ладария, А.А. Гринцова // Вопросы гипербарической медицины. – 2010. - №1-2, вып. 13. - С. 33-34.

126. Ландышева, И. В. Клинико-функциональные, метаболические и морфологические особенности формирования хронического легочного сердца при хроническом обструктивном бронхите [Текст] / И.В. Ландышева, А. А. Григоренко, С. Ю. Ландышев. – Благовещенск, 2008. – 176 с.

127. Лиханос, О.В. Вазоактивные простаноиды и фактор Виллебранда у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / О.В. Лиханос, А.В. Ягода // Медицинский вестник Северного Кавказа. – № 2 (18). – 2010. – С. 77-78.

128. Лепко, Е.Е. Функциональное состояние кардиореспираторной системы у рабочих пылевых профессий [Текст] / Е.Е. Лепко, Е.А. Денисова, П.В.Серебряков // Профилактическая медицина. – 2013. – Т. 16, № 2/2. –С.70.

129. Лечение болезней легких [Текст] / В. А. Остапенко [и др.]. - Москва : МИА, 2005. – 384 с.

130. Лоцилов, Ю.А. Современные методы клинической морфологии в профессиональной пульмонологии [Текст] / Ю.А. Лоцилов // Медицина труда и промышленная экология. – 2008. – № 9. – С. 1-5.

131. Луценко, Л.А. Гигиеническая значимость оценки дисперсного состава промышленных аэрозолей [Текст] / Л.А. Луценко, А.М. Егорова, Л.Л. Гвоздева // Материалы XI Всерос. конгр. «Профессия и здоровье». - М., 2012. - С. 301-302.

132. Мазитова, Н.Н. Профессиональные факторы и хроническая обструктивная болезнь легких: мета-анализ [Текст] / Н.Н. Мазитова // Фундаментальные исследования. – 2011. – №9, (часть 3). – С. 588-592.

133. Макаров, И. А. Особенности динамики профессиональной хронической обструктивной болезни легких у рабочих пылевых профессий [Текст] / И. А. Макаров, И. А. Потапова, Н. В. Мокеева // Пульмонология. – 2017. – № 1. – С. 37-40.

134. Малашенко, А.В. Многофакторный генез профессиональной легочной патологии у горнорабочих урановых шахт [Текст] / А.В. Малашенко // Радиационная безопасность. – 2010. – Т. 55, № 2. – С. 5-12.

135. Малашенко, А.В. О взаимосвязи пневмокониоза и пылевого бронхита при формировании патологии легких [Текст] / А.В. Малашенко // Медицина труда и промышленная экология. - 2006. - № 1. - С. 22-25.

136. Малявин, А. Г. Реабилитация при заболеваниях органов дыхания [Текст] / А. Г. Малявин, В. А. Елифанов, И. И. Глазкова. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 352 с.

137. Марков, Х.М. Хроническая легочная гипертензия и система оксида азота [Текст] / Х.М. Марков // Пульмонология. – 2012. – № 1. – С. 88-94.

138. Мартусевич, А.К. Генераторы оксида азота для медицинского применения: современное состояние вопроса [Текст] / А.К. Мартусевич, А.В. Разумовский // Вятский медицинский вестник. – 2017. – №1. – С.43–47.

139. Махмудова, Ш.К. Применение компьютерной томографии при диагностике силикоза у рабочих в горнорудной промышленности [Текст] / Ш.К. Махмудова, М.К. Ташмухамедова, Г. С. Агамазова // Материалы XI Всерос. конгр. «Профессия и здоровье». – М., 2012. – С.330-332.

140. Микроциркуляторные дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / В.И. Амосов, В. П. Золотницкая, О.В. Лукин, Н. А. Кузубова, Н. П. Осипова // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2005. – № 4. – С. 41-45.

141. Мельникова, Ю. С. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней [Текст] / Ю. С. Мельникова, Т.П. Макарова // Казанский медицинский журнал. – 2015. – Т. 96, №4. – С. 95-104.

142. Мерзликин, Л.А. Состояние гемодинамики малого круга кровообращения у больных с пылевой патологией [Текст] / Л.А.Мерзликин, Е.Э. Западинский // Материалы XII Всерос. конгр.«Профессия и здоровье» и V Всерос. съезда врачей-профпатологов. – М., 2013. – С. 318-320.

143. Методика расчета индивидуального профессионального риска в зависимости от условий труда и состояния здоровья работников [Текст] / Н.Ф. Измеров, Л.В. Прокопенко, Н.И. Симонова [и др.] // Актуальные проблемы медицины труда: сб. тр. / под ред. Н.Ф. Измерова. – М.:Реинфор, 2010. – С. 132-162.

144. Методы определения влияния фиброгенной пыли на организм в эксперименте и клинике [Текст] / Б.Т. Величковский, Н.А. Павловская, И.Н. Пиктушанская, Ю. Ю. Горблянский. – РГМУ, 2003. – 78 с.

145. Мещерякова, Н.Н. Принципы легочной реабилитации больных хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / Н. Н. Мещерякова // Практическая пульмонология. – 2013. – №2. – С. 27-31.

146. Мещерякова, Н.Н. Физическая тренировка – универсальный метод легочной реабилитации больных хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / Н.Н. Мещерякова, А.С. Белевский, А.В. Черняк, Г.В. Неклюдова, Ю.С. Лебедин // Терапевтический архив. – 2012. – №3. – С. 17-21.

147. Мордвинов, В.А. Цитокины: биологические свойства и регуляция экспрессии гена интерлейкина-5 человека [Текст] / В.А. Мордвинов, Д.П.Фурман // Вестник ВО-ГиС. – 2009. – Т. 13, № 1. – С. 53-67.

148. Морфологічні зміни в моделі хронічного обструктивного захворювання легень [Текст] / О.Ю. Ніколенко, В.Ю. Ніколенко, І.В. Василенко, А.В. Кудря // Вісник гігієни та епідеміології. – 2012. – Т. 16, № 1. – С. 65-68.

149. Мухарлямов, Ф.Ю. Современная медицинская реабилитация больных хроническими заболеваниями легких [Текст] / Ф.Ю. Мухарлямов, М.Г. Сычева, М.А. Рассулова // Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2013. – Т. 8, №1. – С. 120-126.

150. Нарушения функции внешнего дыхания при различных формах легочной патологии [Текст] / С. Б. Шустов [и др.] // Пульмонология. – 2017. – № 3. – С. 410-418.

151. Нененко, О.И. Оценка толерантности к физической нагрузке у пациентов с пылевой патологией органов дыхания [Текст] / О.И.Нененко // Санитарный врач. – 2013. – № 9. – С. 13-17.

152. Ніколенко, О.Ю. Епідеміологія, лікування та профілактика хронічних обструктивних захворювань легень у робітників вугільної

промисловості (огляд) [Текст] / О. Ю. Ніколенко // Вісник гігієни та епідеміології. – 2011. – Т. 15, № 2. – С. 231-236.

153. Ніколенко, О.Ю. Загострення хронічного обструктивного захворювання легень. Причини, реабілітація та профілактика [Текст] / О.Ю. Ніколенко // Вісник гігієни та епідеміології. – 2012. – Т. 16, № 2. – С. 246-250.

154. Ніколенко, О.Ю. Вплив одноразового запилення на розвиток порушень клітинного імунітету у щурів з моделлю хронічного обструктивного захворювання легень [Текст] / О.Ю. Ніколенко // Вісник гігієни та епідеміології. – 2013. – Т. 17, № 1. – С. 157-171.

155. Ніколенко О. Ю. Аутоімунні реакції при розвитку пневмоконіозу [Текст] // Вісник гігієни та епідеміології. – 2011. – Т.15, №1. – С. 40-43.

156. Николенко, О.Ю. Иммунопатогенетические нарушения при хроническом обструктивном пылевом бронхите [Текст] / О. Ю. Николенко, Д. О. Ластков, В. Ю. Николенко // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2019. – Т. 28, № 2. – С. 172-179.

157. Николенко, О.Ю. Причины обострения хронической обструктивной болезни легких у горнорабочих угольных шахт. Реабилитация и профилактика [Текст] / О. Ю. Николенко, Д. О. Ластков // Университетская клиника. – 2019. – Т. 32, № 3. – С. 49-53.

158. Николенко, О.Ю. Прогнозирование риска развития пылевых заболеваний органов дыхания у горнорабочих угольных шахт [Текст] / О.Ю. Николенко // Университетская клиника. – 2019. – № 4. – С. 14-19.

159. Николаева, А.Г. Использование адаптации к гипоксии в медицине и спорте [Текст] / А. Г. Николаева. – Витебск: ВГМУ, 2015. – 150 с.

160. Нисковская, О.А. Силикоз и сердечно-сосудистая патология [Текст] / О.А. Нисковская, Г.Л. Игнатова // Уральский медицинский журнал. – 2009. – № 7. – С. 103-105.

161. Овчаренко, С. И. Место ингаляционных глюкокортикостероидов в лечении хронической обструктивной болезни легких [Текст] / С.И. Овчаренко, Е.П. Голикова // Терапевтический Архив. – 2005. – №11. – С. 81-87.

162. Овчаренко, С.И. Легочная реабилитация: стратегия при хронической обструктивной болезни легких [Текст] / С.И. Овчаренко, Я.К. Галецкайте, А.А.Долецкий // Болезни органов дыхания. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2013. – №1. С. 6-10.

163. Одинцова, О.В. Тотальный бронхоальвеолярный лаваж при заболеваниях органов дыхания у работников угледобывающей промышленности Кемеровской области [Текст] / О.В. Одинцова, В.А.Семенихин, Г.А. Ли // Медицина труда и промышленная экология. – 2015. – № 5. – С. 25-29.

164. Особенности формирования эндотелиальной дисфункции у шахтеров-подземников [Текст] / П.В. Золоева [и др.] // Медицина в Кузбассе. – 2012. – № 4.– С. 26-30.

165. Орлова, Г. П. Пневмокониозы / Г. П. Орлова // Диссеминированные заболевания легких / Под ред. проф. М.М. Ильковича. – М.: Гэотар-Медиа, 2011. – Гл. 2. – С. 211–238.

166. Орлова, Г.П. Биомаркеры при профессиональных интерстициальных заболеваниях легких [Текст] / Г.П. Орлова, Е.А. Суркова // Медицина труда и промышленная экология. – 2015. – № 9. – С. 107.

167. Оценка адаптационных возможностей кардиореспираторной системы у рабочих пылевых профессий [Текст] / О.И. Нененко, П.В. Серебряков, А.Р. Рахимзянов [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2015. – № 9. – С. 102.

168. Оценка функции правых отделов сердца методом тканевой доплерографии у больных хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / Б.Я. Барт, О.М. Кульбачинская, Е.Н. Дергунова [и др.] // Пульмонология. – 2014. – № 2. – С. 78-83.

169. Особенности формирования и течения пневмокониоза у шахтёров восточного Донбасса в современных условиях [Текст] / П.Н. Любченко, А.А. Атаманчук, Е.А. Полякова [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2014. – № 2. – С. 5–10.

170. Крючкова, Е. Н. Особенности иммунного ответа при хроническом воздействии промышленных аэрозолей [Текст] / Е.Н. Крючкова, Л.М. Сааркоппель, И. В. Яцына // Гигиена и санитария. – 2016. – Т. 95, №11. – С. 1058-1061.

171. Оценка эффективности прерывистой нормобарической гипокситерапии в лечении артериальной гипертонии по данным суточного мониторирования артериального давления [Текст] / И. А. Велижанина, Л. И. Гапон, О. В. [и др.] // Клиническая практика. – 2017. – №4. – С. 51-54.

172. Панина, С.С. Системные воспалительные реакции у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких профессиональной этиологии и возможные пути их коррекции [Текст] / С.С. Панина, Н.А. Санина // Клінічна медицина. Медичні перспективи. – 2011. – Т. 16, №1. – С. 54-57.

173. Пневмокониозы в условиях современных промышленных производств [Текст] / А.Е. Плюхин, Т.Б. Бурмистрова, Л.В. Постникова [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2013. – №7. – С.22-27.

174. Полиморфизмы генов ферментов репарации ДНК и показатели нестабильности генома у рабочих угольных шахт [Текст] / А.В. Рыжкова, В.И. Минина, А. О. Соколова [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2020. – №1. – С. 12-15.

175. Попова, А.Ю. Состояние условий труда и профессиональная заболеваемость в Российской Федерации [Текст] / А.Ю. Попова // Медицина труда и экология человека. – 2015. – № 3. – С. 7-13.

176. Постникова, Л.В. Клинико-функциональные иммунологические особенности современных форм пневмокониозов [Текст] / Л.В.Постникова, А.Е. Плюхин, Э.С. Цидильковская // Медицина труда и промышленная экология. – 2015. – № 9. – С. 118.

177. Проблема профессиональных заболеваний дыхательной системы на территории Курской области [Текст] / О.Н. Бачинский, В.И. Бабкина, А.В. Корнев [и др.] // Здоровье населения и среда обитания. – 2013. – №2. – С. 40-43.

178. Перспективный анализ клинического течения и исходов у больных силикозом [Текст] / О.А. Морозова, Н.Н. Дерябина, В.П. Морозов [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2010. – № 5. – С. 19-23.

179. Профессиональные заболевания органов дыхания: национальное руководство / под ред. Н.Ф. Измерова, А.Г. Чучалина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 792 с.

180. Профессиональные заболевания и их распределение по классам труда в РФ в 2014 году // Информационный сборник статистических материалов. – Москва, 2015. – С. 5-7.

181. Профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких с позиций молекулярно-генетических исследований [Текст] / Л. А. Шпагина, М. И. Воевода, О. С. Котова [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2013. – № 49. – С. 8-15.

182. Пульмонология: нац. рук. / гл. ред. А. Г. Чучалин; АСМОК; Рос. респиратор. о-во, Ассоц. мед. о-в по качеству. – М: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 960 с.

183. Пульмонология. Национальное руководство / под ред. А.Г. Чучалина. – М: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 782 с.

184. Разработка мероприятий по улучшению пылевой обстановки в очистных забоях угольных шахт [Текст] / И. Л. Харитонов, А. И. Терёшкин, А. В. Корнев, Г. И. Коршунов, М. В. Корнева // Безопасность труда в промышленности. – 2019. – № 12. – С. 53-59.

185. Разумов, В.В. К трактовке сущности кониотического пневмосклероза с позиций представлений об эпителиально-мезенхимальной трансформации / В.В. Разумов, О.И. Бондарев // Академический журнал Западной Сибири. – 2013. – Т. 9, № 4 (47). – С. 50.

186. Рассулова, М.А. Немедикаментозные методы восстановительного лечения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / М.А. Рассулова // Пульмонология. – 2008. – №3. – С. 54-58.

187. Распространенность нарушений функции внешнего дыхания у молодых лиц [Текст] / Н. А. Ковалькова [и др.] // Терапевтический архив. – 2017. – №3. – С. 38-42.

188. Реализация глобального плана действий ВОЗ по охране здоровья работающих в Российской Федерации / Н. Ф. Измеров, И. В. Бухтияров, Л.В. Прокопенко, Е. Е. Шиган // Мед. труда и пром. экология. – 2015. – №9. – С. 4-10.

189. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. - Москва : Медиа Сфера, 2002. – 312 с.

190. Рентгенологические изменения при пневмокониозах в условиях современного производства [Текст] / В.Г. Власов, В.Я. Лаптев, Е.Л.Потеряева [и др.] // Материалы XI Всерос. конгр. «Профессия издоровье». - М., 2012. - С. 123-125.

191. Роль активных форм кислорода и редокс сигнализации в защитных эффектах адаптации к изменению уровня кислорода [Текст] / Т.Г. Сазонтова, Н. А. Анчишкина, А. Г. Жукова [и др.] // Фізіологічний журнал. – 2008. – Т. 54, №2. – С.12-29.

192. Роль генетических факторов в развитии хронического пылевого бронхита у работников угледобывающих предприятий Кузбасса [Текст] / Н.И. Гафаров, В.В. Захаренков, Н.И. Панев [и др.] // Гигиена и санитария. – 2013. – №4. – С. 44-47.

193. Роль дисфункции эндотелия, сопряжения гемостатических и системных воспалительных реакций в патогенезе обострения хронической обструктивной болезни легких, зависимого от инфекционного воспаления [Текст] / И.Я. Цеймах, А.П. Момот, Г.И. Костюченко [и др.] // Терапевтический архив. – 2013. – №3. – С. 17-22.

194. Роль эндотелина-1 в развитии хронической обструктивной патологии легких [Текст] / Л. П. Воронина, М. К. Яценко, Г. А. Трубников [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2004. – № 6. – С. 45-46.

195. Рослая, Н.А. Диагностика пневмокониозов у работников тепловых электростанций методом компьютерной томографии [Текст] / Н.А. Рослая, Н.В. Ульянова // Уральский медицинский журнал. – 2010. – № 2. – С. 83-85.

196. Рослая, Н.А. Состояние респираторной системы у рабочих, занятых подземной добычей бокситов [Текст] / Н.А. Рослая, О.А. Пешкова, С.Г. Астахова // XXIII Нац. конгр. по болезням органов дыхания. - М, 2013. -С. 213.

197. Рубцов, Р.В. Особенности некоторых показателей сердечно-сосудистой гемодинамики у рабочих горнорудной промышленности с хроническим обструктивным заболеванием легких профессиональной этиологии в постконтактный период [Текст] / Р.В. Рубцов // Enviroment&Health. – 2014. – №1. – С. 50-54.

198. Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда.– М.: Роспотребнадзор, 2005. –137 с.

199. Савинова, Т.А. Цитотоксическая и фиброгенная активность пыли бурогоугля в эксперименте [Текст] / Т.А. Савинова, А.А. Григоренко //Бюллетень. - 2000. - №7. - С. 36-39.

200. Свободнорадикальные процессы и воспаление (патогенетические, клинические и терапевтические аспекты) [Текст] / Т.В. Сологуб [и др.] – М., 2008.– С. 74- 122.

201. Сдвижков, О. А. Непараметрическая статистика в MS Excel и VBA [Текст] / О.А.Сдвижков – М.: ДМК Пресс, 2014. – 172 с.

202. Селезнева, Е. Сердечно-сосудистая патология у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких при разных вариантах структурных изменений легких [Текст] / Е. Селезнева, Т. Жданова // Врач. – 2017. - № 11. - С. 58-62.

203. Сидняев, Н. И. Теория планирования эксперимента и анализ статистических данных [Текст] / Н.И.Сидняев Учебное пособие. – 2-е изд. перераб. и доп. – М.: Юрайт, 2015. – 496 с.

204. Симбирцев, А. С. Цитокины: классификация и биологические функции / А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2004. - № 3(2). – С. 16-22.

205. Синопальников, А.И. Фармакотерапия хронической обструктивной болезни легких: глюкокортикостероиды / А.И. Синопальников, А.В. Воробьев // Consilium Medicum. – 2006. – Т. 8, № 3. – С. 70-75.

206. Системные проявления хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ): состояние мышечной ткани / С. С. Лемешевская, А. Э. Макаревич, А. Ю. Почтавец и др. // Медицинский журнал. - 2014. - №3 (49). - С. 127-131.

207. Сергеева, Е. В. Хроническая обструктивная болезнь лёгких [Текст] / Е. В. Сергеева, Н. А. Черкасова; под ред. Л. И. Дворецкого. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 72 с.

208. Соболева, Н. П. Гипербарическая оксигенация в лечении больных хроническим обструктивным заболеванием легких пылевой этиологии / Н. П. Соболева, Е. Г. Ладария // Вестник гигиены и эпидемиологии. -2008. - Т.12, №1. - С.62-70.

209. Современные медицинские технологии в диагностике и оценке риска развития профессиональных заболеваний [Текст] / Л.П. Кузьмина [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2013. – № 7. – С. 9–13.

210. Спиринов, В.Ф. Гигиеническая характеристика условий труда и показателей здоровья предприятий химического комплекса [Текст] / В.Ф. Спиринов, Т.А. Новикова, Л.А. Варшамов // Медицина труда и промышленная экология. – 2012. – № 2. – С.26-27.

211. Татарский, А. Р. Отечный синдром — критерий тяжелого, жизнеугрожающего течения ХОБЛ. Патогенетические механизмы развития и

лечение [Текст] / А. Р. Татарский, Д. А. Кириллов // Практическая пульмонология. – 2013. – №4. – С. 48-53.

212. Фёдорова, Т. А. Сравнительные возможности различных методов исследования микроциркуляции у больных хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / Т. А. Фёдорова, П. Н. Масякин, А. В. Мамонов // Лазерная медицина. – 2007. – Т. 11, №1. – С. 55-60.

213. Федотов, В. Д. Клинико-прогностические аспекты взаимоотношений хронической обструктивной болезни легких профессиональной этиологии и хронического необструктивного бронхита [Текст] / В.Д. Федотов // Медицина труда и промышленная экология. – 2020. – № 2. – С. 27-30.

214. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких [Текст] // Русский медицинский журнал. – 2014. – Т.22, №5. – С.331-346.

215. Фещенко, Ю. И. Новая редакция глобальной инициативы по ХОЗЛ [Текст] / Ю.И. Фещенко // Український пульмонологічний журнал. – 2012. – №2. – С.6-8.

216. Фишман, Б.Б. Особенности развития пневмокониоза под действием пыли высокоглиноземистых муллитовых огнеупоров [Текст] / Б.Б. Фишман // Медицина труда и промышленная экология. – 2000. – № 8. – С. 33-36.

217. Фомина, В.С. Роль системы матриксных металлопротеиназ и ихингибиторов в патогенезе профессиональных заболеваний легких [Текст] / В.С.Фомина, Л.П. Кузьмина // Медицина труда и промышленная экология. – 2010. – №7. – С. 29-33.

218. Характер иммунной защиты у больных хронической обструктивной болезнью легких тяжелой стадии в динамике корригирующей терапии [Текст] / И. С. Абдурахманова, В. И. Никуличева, Д.Р.Вагапова [и др.] // Медицинская наука и образование Урала. – 2010. – №2. – С. 5–8.

219. Храмова, В.В. Влияние личностных особенностей на качество жизни пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких пылевой этиологии [Текст] / В.В. Храмова // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2014. – №1. – С. 70–72.

220. Храмова, В.В. Психологические защитные механизмы и их роль в оценке качества жизни у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких [Текст] / В.В. Храмова // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2013. – № 3. – С. 46-48.

221. Хаитов, Р.М. Физиология иммунной системы [Текст] / Р.М.Хаитов. – М.,2001. – 198 с.

222. Халафян, А. А. Statistica 6. Статистический анализ данных / А. А. Халафян [Учебник, 3-е издание]. – М.: ООО «Бином-Пресс».– 2008.– 512 с.

223. Харитонов, И.Л. К вопросу улучшения санитарно-гигиенических условий труда по пылевому фактору рабочих очистных забоев угольных шахт [Текст] / И.Л. Харитонов, А.В. Корнев, Г. И. Коршунов // Горный информационно-аналитический бюллетень. – 2018. – № S49. – С. 451-463.

224. Храмова, В.В. Психологические защитные механизмы и их роль в оценке качества жизни у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких [Текст] / В.В. Храмова // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2013. – № 3. – С. 46–48.

225. Хроническая обструктивная болезнь легких, сформировавшаяся в условиях действия токсического аэрозоля: биомаркеры [Текст] / Л.А.Шпагина, О.С. Котова, С.А. Кармановская [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2015. – № 9. – С. 159.

226. Черкесов, В.В. Медико-социальные проблемы сердечно-сосудистой патологии у горнорабочих угольных шахт Донбасса [Текст] / В.В.Черкесов // Медицина труда и промышленная экология. – 1998. – № 2. – С. 6-10.

227. Черняк, А.В. Хроническая обструктивная болезнь легких: функциональная диагностика [Текст] / А.В. Черняк // Пульмонология. – 2013. – № 3. – С. 111-116.

228. Чучалин, А.Г. Качество жизни больных хронической обструктивной болезнью легких в России: результаты многоцентрового популяционного исследования «ИКАР-ХОЗЛ» [Текст] / А.Г. Чучалин, А.С. Белевский, Б.А. Черняк // Пульмонология. – 2005. – № 1. – С. 93-101.

229. Шаврин, А.П. Фагоцитарная активность нейтрофилов и маркеры воспаления у больных ХОБЛ [Текст] / А.П. Шаврин // Материалы 17 Нац. конгресса по болезням органов дыхания. – Казань, 2007. – С. 224.

230. Шиллер, Н. Клиническая эхокардиография [Текст] / Н. Шиллер, М.А.Осипов. – М., 1993. – 342 с.

231. Шилов, В.В. Влияние курения и производственных аэрополлютантов на респираторное здоровье работников никелевой промышленности [Текст] / В.В. Шилов, С.А. Сюрин // Медицина труда и промышленная экология. – 2015. – №11. – С. 40-44.

232. Шпагина, Л.А. Особенности диагностики, профилактики и терапии хронической обструктивной болезни легких в условиях крупного промышленного предприятия [Текст] / Л.А. Шпагина, С.В. Бобров // «Профессия и здоровье»: материалы Четвертого Всерос. конгр. – М., 2005. – С. 164-165.

233. Шпагина, Л.А. Молекулярные и генетические маркеры профессиональной хронической обструктивной болезни легких от воздействия неорганической пыли [Текст] / Л.А.Шпагина, О.С.Котова // Материалы международного научного форума «Современные вопросы здоровья и безопасности на рабочем месте». – Минск, 2017. – С.286-291.

234. Щеглова, М.Ю. Уровень цитокинов у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ [Текст] / М.Ю. Щеглова, Г.А. Макарова, В.П. Колосов // Материалы 17 Нац. конгр. по болезням органов дыхания. – Казань, 2007. – С. 8.

235. Электро- и эхокардиографические признаки легочного сердца у больных с хронической обструктивной болезнью легких с сопутствующей артериальной гипертензией [Текст] / Э.Г. Акрамова, П.В. Стручков, Р.Ф. Хатимов [и др.] // Пульмонология. – 2013. – № 4. – С. 46-51.

236. Эндотелиальная дисфункция у курящих и пациентов с хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / В.С. Куваев, М.А. Селихова, И.Л. Давыдкин [и др.] // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2012. – Т. 14, №5(2). – С. 463-466.

237. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе хронической обструктивной болезни легких на фоне курения и отказа от него [Текст] / О.В. Жила, Н.Л. Шапорова, М.А. Меншутина [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2012. – №11. – С. 15-21.

238. Эффективность ранней диагностики и профилактики хронической обструктивной болезни легких у работников промышленных предприятий (результаты проспективного наблюдения) [Текст] / С.В. Бобров, Л.А. Шпагина, Г.В. Кузнецова, М.Р. Бурганова // Медицина труда и промышленная экология. – 2011. – №10. – С. 6-10.

239. Ярилин, А.А. Иммунная защита органов дыхания [Текст] / А.А. Ярилин // Респираторная медицина: рук. под ред. акад. РАМН А.Г. Чучалина. – М., 2007. – Т. 1. – С. 186-207.

240. A dynamic population model of disease progression in COPD [Text] / M. Hoogendoorn, M.P.M.H. Rutten-van Molken, R.T. Hoogenveen [et al.] // Eur. Respir. J. – 2005. – Vol. 26. – P. 223-233.

241. Adeloye, D. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and metaanalysis [Text] / D. Adeloye, S. Chua, C. Lee, [et al.] // Journal of Global Health – 2015. – №5 (2). – P. 020415.

242. Abeer, M. R. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), prevalence and association with disease severity: Using tissue Doppler study [Text] / M. R. Abeer, D. Fathalla //

Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis. – 2015. – Vol. 64, № 4. – P. 785-792.

243. Anthonisen, N.R. Lung Health Study Research Group. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study [Text] / N.R. Anthonisen, J.E. Connett, P.L. Enright // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. – 2002. – Vol. 166 (3). – P. 333-339.

244. A pooled analysis of FEV₁ decline in COPD patients randomized to inhaled corticosteroids or placebo / J.B. Soriano, D.D., X. Zhang Sin [et al.] // Chest. – 2007. – Vol. 131, №3. – P. 682-689.

245. A review of national guidelines for management of COPD in Europe / M. Miravittles, C. Vogelmeier, N. Roche [et al.] // Eur. Respir. J. – 2016. – №47 (2). – P. 625-637.

246. Acute exacerbations of COPD: risk factors for failure and relapse [Text] / M. Mantero, P. Rogliani, M. Di Pasquale [et al.] // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. – 2017. – № 12. – P. 2687-2693.

247. Airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a true paradox [Text] / M.S. Eapen, S. Myers, E.H. Walters, S.S. Sohal // Expert Rev. Respir. Med. – 2017. – Vol. 11, №10. – P. 827-839.

248. Almagro, P. Helping COPD patients change health behavior in order to improve their quality of life [Text] / P. Almagro, A. Castro // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. – 2013. – №8. – P. 335-345.

249. Arterial stiffness in patients with COPD: the role of systemic inflammation and the effects of pulmonary rehabilitation [Text] / L.E. Vanfleteren, M.A. Spruit, M.T. Groenen [et al.] // Eur Respir J. – 2014. – Vol. 43, №5. – P. 1306-1315.

250. Aryal, S. COPD and gender differences: an update [Text] / S. Aryal, E. Diaz-Guzman, D.M. Mannino // Transl. Res. – 2013. – Vol. 162, № 4. – P. 208-218.

251. Attaining a correct diagnosis of COPD in general practice [Text] / C.E. Bolton, A.A. Ionescu, P.H. Edwards [et al.] // Respir. Med. – 2005. – Vol. 99. – P. 493-500.

252. Ayada, C. Evaluation of whether the ACE gene I/D polymorphism constitutes a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease in the Turkish population [Text] / C. Ayada, U. Toru, O. Genç [et al.] // *Genet. Mol. Res.* – 2014. – Vol. 13, №4. – P.10427-10433.
253. Balbi, B. Increased bronchoalveolar granulocytes and granulocyte / macrophage colony-stimulating factor during exacerbations of chronic bronchitis [Text] / B. Balbi, C. Bason, E. Balleari, [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 1997. – №10. – P. 846-850.
254. Baraldo, S. The role of lymphocytes in the pathogenesis of asthma and COPD [Text] / S. Baraldo, K. Lokar Oliani, G. Turato, [et al.] // *Current Medicinal Chemistry.* – 2007. – Vol. 14. – P. 2250-2256.
255. Barceló, B. Intracellular cytokine profile of T lymphocytes in patients with chronic obstructive pulmonary disease [Text] / B. Barceló, J. Pons, A. Fuster, [et al.] // *Clinical and Experimental Immunology.* – 2006. – Vol.145. – P.474-479.
256. Barbera, J. A. Chronic obstructive pulmonary disease: a disease of the endothelium? [Text] / J.A. Barbera // *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2013. – Vol. 188, № 1. – P.5-7.
257. Barnes, P.J. COPD: inflammatory mechanisms and systemic consequences [Text] / P.J. Barnes // *Eur. Respir. Monogr.* – 2013. – Vol. 59. – P. 13-27.
258. Barriers to the use of spirometry in general practice [Text] / J.A. Walters, E. Hansen, P. Mudge [et al.] // *Aust. Fam. Physician.* – 2005. – Vol. 34. – P. 201-203.
259. British Thoracic Society guideline on pulmonary rehabilitation in adults [Text] / C.E. Bolton, E.F. Bevan-Smith, J.D. Blakey [et al.] // *Thorax.* – 2013. – Suppl. 2. – P.30.
260. Brown, T. Silica exposure, smoking, silicosis and lung cancer – complex interactions [Text] / T. Brown // *Occup. Med.* – 2009. – Vol.59, № 2. – P. 89-95.
261. Buc, M. Immunonogia [Text] / M. Buc. – Bratislava, 2001. – 434 p.

262. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic [Text] / M.M. Redfield, S.J. Jacobsen, J.C.Jr. Burnett [et al.] // J. Amer. Med. Ass. – 2003. – Vol. 289. – P.194-202.

263. Canadian Thoracic Society recommendation for management of chronic obstructive pulmonary disease – 2008 update – highlights for primary care [Text] / D.E. O'Donnell, P. Hernandez, A. Kaplan [et al.] // Can.Respir.J. – 2008. – Vol.15 (Suppl.). – P. 1A-8A.

264. Cazzola, M. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers [Text] / M. Cazzola, W. MacNee, F.J. Martinez // Eur. Respir. J. – 2008. – Vol. 31. – P. 416-469.

265. Chapman, K.R. Efficacy and safety of roflumilast in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) concomitally treated with tiotropium or salmeterol [Text] / K.R. Chapman, K.F. Rabe // Prim. Care. Respir. J. – 2010. – Vol. 19 (Suppl.). – P. A12.

266. Chen, Y.C. Association of Tumor Necrosis Factor-alpha-863C/A Gene Polymorphism with Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Text] / Y.C. Chen, S.F. Liu, C.H. Chin [et al.] // Lung. – 2010. – Vol. 188, № 4. – P. 339-347.

267. Celli, B.R. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper [Text] / B.R. Celli, W. MacNee, A. Agusti, [et al.] // Eur. Respir. J. – 2004. – Vol. 23. – P.932-946.

268. Clinical and molecular markers in COPD [Text] / I. Goncalves, M.J. Guimaraes, M.van Zeller [et al.] // Pulmonology. – 2018. – Vol.24, № 4. – P. 250-259.

269. Clinical variables impacting on the estimation of utilities in chronic obstructive pulmonary disease [Text] / M. Miravittles, A. Huerta, M. Valle [et al.] // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. – 2015. – № 10. – P.367-377.

270. Comparative study of pulmonary functions and oxidative stress in smokers and non-smokers [Text] / S.M. Waseem, M.H. Mobarak, N. Islam, Z. Ahmad // Indian J. Physiol. Pharmacol. – 2012. – Vol. 56, № 4. – P.345-52.

271. Conversion of peripheral CD4+CD25- naive T cells to CD4+CD25+ regulatory T cells by TGF- β induction of transcription factor Foxp3 [Text] / Y. Chen, W. Jin, N. Hardegen [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2003. – Vol.198. – P.1875-1886.
272. COPD immunopathology [Text] / G. Caramori, P. Casolari, A. Barczyk [et al.] // *Semin. Immunopathol.* – 2016. – Vol.38, № 4. – P.497-515.
273. COPD and occupation: a retrospective cohort study of industrial workers [Text] /N.N. Mazitova, A.A. Saveliev, Z.M. Berheeva, N.Kh. Amirov // *Arh. Hig. Rada Toksikol.* – 2012. – Vol. 63, № 3. – P. 345-356.
274. Cost-effectiveness analysis of roflumilast/tiotropium therapy versus tiotropium monotherapy for treating severe-to-very severe COPD [Text] / S.X. Sun, M. Marynchenko, R. Banerjee [et al.] / *J. Med. Econ.* – 2011. – Vol. 14, № 6. – P. 805-815.
275. 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 [Text] / Y. Samyshkin, R.W. Kotchie, A.C. Mörk [et al.] // *Eur. J. Health Econ.* – 2014. – Vol.15, № 1. – P. 69-82.
276. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction [Text] / S. Kaptoge, E. Di Angelantonio, L. Pennells [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2012. –Vol. 367, № 14. – P.1310-1320.
277. Cullinan, P. Pneumoconiosis [Text] / P. Cullinan, P. Reid // *Prim. Care Respir. J.* – 2013. – Vol. 22, № 2. – P. 249-252.
278. Curtis, J.L. The immunopathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: insights from recent research [Text] / J.L. Curtis, C.M. Freeman, J.C. Hogg. // *Proc. Amer. Thorac. Soc.* – 2007. – №4. – P.512-521.
279. Decramer, M. Mucoactive therapy in COPD [Text] / M. Decramer, W. Janssens // *Eur. Respir. Rev.* – 2010. – Vol.116, № 19. – P.134-140.
280. Decramer, M. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities [Text] / M. Decramer, W. Janssens // *Lancet Respir. Med.* – 2013. – Vol. 1, № 1. – P. 73-83.

281. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial [Text] / M. Decramer, B. Celli, S. Kesten [et al.] // Lancet. – 2009. – Vol. 374, № 9696. – P. 1171-1178.

282. Effect of Fluticasone Furoate and Vilanterol on Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Patients with Moderate Airflow Obstruction [Text] / F. J. Martinez, J. Vestbo, J.A. Anderson [et al.] // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. – 2017. – Vol.1, №195(7). – P.881-888.

283. Endothelial dysfunction: a position paper of the israel heart society [Text] / M. Shechter, O. Amir, A. Lerman [et al.] // Harefuah. – 2018. – Vol.157, № 2. – P.122-126.

284. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease: a literature review [Text] / C.E. Rycroft [et al.] // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. – 2012. – Vol. 7. – P. 457-494.

285. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease: a literature review [Text] / C.E. Rycroft, A. Heyes, L. Lanza [et al.] // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. – 2012. – № 7. – P.211-219.

286. Evaluation of markers of inflammation and oxidative stress in COPD patients with or without cardiovascular comorbidities [Text] / M. Kaźmierczak, M. Ciebiada, A. PękałaWojciechowska [et al.] // Heart Lung Circ. – 2015. – Vol. 4 (8). – P. 817-823.

287. Evensen, A. E. Management of COPD exacerbations [Text] / A.E. Evensen // Amer. Fam. Physician. – 2010. –Vol. 1, № 82(3). – P.230.

288. Fibrinogen, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and outcomes in two United States cohorts [Text] / D. Valvi, D.M. Mannino, H. Müllerova, R. Tal-Singer // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. – 2012. – №7. – P.173-182.

289. Feghali-Bostwick, C.A. Autoantibodies in patients with chronic obstructive pulmonary disease [Text] / C.A. Feghali-Bostwick, A. S. Gadgil,

L.E. Otterbein [et al.] // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. – 2008. – Vol. 177. – P. 156-163.

290. Fuhrman, C. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease in France [Text] / C. Fuhrman, M. Delmas // Rev. Mal. Respir. – 2010. – Vol.27, № 2. – P. 160-168.

291. Gamma-glutamyltransferase and C-reactive protein in stable chronic obstructive pulmonary disease [Text] // V.R. Biljak, L. Rumora, I. Cepelak [et al.] // Coll. Antropol. – 2013. – Vol. 37, № 1. – P.221-227.

292. Gandhi, G. Oxidative DNA Damage, Oxidative Stress and Genetic Susceptibility-Prognostic Scores in MissingCOPD Cases [Text] / G. Gandhi, G. Kaur // Int. J. Hum. Genet. – 2015. – Vol.15, № 3. – P. 97-119.

293. Gingo, M.R. Tumor necrosis factor gene polymorphisms are associated with COPD [Text] / M.R. Gingo, L.J. Silveira, Y.E. Miller [et al.] // Eur. Respir. J. – 2008. – Vol. 31, № 5. – P. 1005-1012.

294. Giordano, F.J. Oxygen, oxidative stress, hypoxia, and heart failure [Text] / F.J. Giordano // J. Clin. Invest. – 2005. – Vol. 115. – P. 500-508.

295. Gender-specific estimates of COPD prevalence: a systematic review and metaanalysis [Text] / G. Ntritsos, J. Franek, L. Belbasis [at al.] // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. – 2018. – №13. – P.1507-1514.

296. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. (GOLD) Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Updated 2007. – MCP VISION, Inc., 2007. – 88 p.

297. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD). National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. – Updated, 2014. – 80 p.

298. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. – Update 2014. – 84 p.

299. Global and regional trends in COPD mortality, 1990–2010 [Text] / P.G.J. Burney, J. Patel, R. Newson [et al.] // Eur. Respir. J. – 2015. – Vol. 45. – P. 1239-1247.

300. Goldenberg, N.M. Endothelial cell regulation of pulmonary vascular tone, inflammation, and coagulation [Text] / N.M. Goldenberg, W.M. Kuebler // *Compr. Physiol.* – 2015. – №5(2). – P.531-559.

301. Gudmundsson, G. Risk factors for rehospitalisation in COPD: role of health status, anxiety and depression [Text] / G. Gudmundsson, T. Gislason, C. Janson [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 414-419.

302. Han, M.K. COPD phenotypes: The future of COPD [Text] / M.K. Han, A. Agusti, P.M. Calverley [et al.] // *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 182. – P. 598-604.

303. Henson, P.M. Cell Death, Remodeling, and Repair in Chronic Obstructive Pulmonary Disease? [Text] / P.M. Henson, R.W. Vandivier, I.S. Douglas // *Proceedings of the ATS.* – 2006. – Vol.3, № 8. – P. 713-717.

304. Hogg, J.C. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease [Text] / J.C. Hogg // *Lancet.* – 2004. – Vol.364, №9435. – P.709-721.

305. Homocysteine, Paraoxonase-1 and Vascular Endothelial Dysfunction: Omnibus viis Romam Pervenitur [Text] / E. Eren, H. Y. Ellidag, O. Aydin, N. Yilmaz // *J. Clin. Diagnost. Res.* – 2014. – Vol.8, № 9. – P. 1-4.

306. Hueper, K. Pulmonary Microvascular Blood Flow in Mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Emphysema. The MESA COPD Study [Text] / K. Hueper // *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2015. – Vol.192, № 5. – P. 570-580.

307. Hypercoagulability state and endothelial injury in stable chronic obstructive pulmonary disease patients [Text] / M.A. Aibar, K. Laborda, F. Conget, R. Cornudella // *Ann. Sist. Sanit. Navar.* – 2010. – Vol. 33, № 1. – P. 43-50.

308. Inflammatory biomarkers and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease [Text] / M. Thomsen, T.S. Ingebrigtsen, J.L. Marott [et al.] // *J. Amer. Med. Ass.* – 2013. – Vol. 309, № 22. – P. 2353-2361.

309. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis [Text] /

M.B. Drummond, E.C. Dasenbrook, W. Marshall [et al.] // J. Amer. Med. Ass. – 2008. – Vol.300, №20. – P. 2407-2416.

310. Jenkins, C.R. More than just reassurance on tiotropium safety [Text] / C.R. Jenkins // N. Engl. J. Med. – 2013. – Vol. 369, № 16. – P.1555-1556.

311. Juul, K. Genetically increased antioxidative protection and decreased chronic obstructive pulmonary disease [Text] / K. Juul, A. Tybjaerg-Hansen, S. Marklund [et al.] // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. – 2006. – Vol. 173, № 8. – P. 858-864.

312. Kirkham, P.A. Oxidative stress in COPD [Text] / P.A. Kirkham, P.J. Barnes // Chest J. – 2013. – Vol. 144, №. 1. – P. 266-273.

313. Kharitonov, I. L. Development of measures on the improvement of dust environment in the coal mines working faces [Text] / I.L. Kharitonov, A.I. Tereshkin, A.V. Kornev, G.I. Korshunov, M.V. Korneva // Bezopasnost' Truda v Promyshlennosti. – 2019. – № 12. – P. 53-59.

314. Larsson, K. Aspects on pathophysiological mechanisms in COPD [Text] / K. Larsson // J. Intern. Med. – 2007. – Vol. 262, № 3. – P. 311-340.

315. Lifetime occupational exposure to dusts, gases and fumes is associated with bronchitis symptom and higher diffusion capacity in COPD patients [Text] / E. Rodríguez, J. Ferrer, J.P. Zock [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, № 2. – P. e88426.

316. Lin, J.L. Current perspectives of oxidative stress and its measurement in chronic obstructive pulmonary disease [Text] / J.L. Lin, P.S. Thomas // COPD. – 2010. – Vol.7, № 4. – P. 291-306.

317. Lei, Xi. Intermittent Hypoxia: From Molecular Mechanisms to Clinical Applications [Text] / Xi. Lei, T. V. Serebrovskaya / Nova Science Publishers, Inc., 400 Oser Avenue, Suite 1600, Hauppauge, NY 11788, 2009. – 602 p.

318. Leung, C.C. Silicosis [Text] / C.C. Leung, I.T. Yu, W. Chen // Lancet. – 2012. – Vol. 379, № 9830. – P. 2008-2018.

319. Left Ventricular Hypertrophy in COPD Without Hypoxemia: the elephant in the room? [Text] / W.J. Anderson, B.J. Lipworth, S. Rekhraj [et al.] // CHEST. – 2013. – Vol. 143. – P. 91-97.

320. Local inflammation occurs before systemic inflammation in patients with COPD [Text] / Z. He, Y. Chen, G. Wu, S. Cai // Respirology. – 2010. – №15. – P. 478-484.

321. Mackay, A.J. COPD exacerbations: causes, prevention, and treatment [Text] / A.J. Mackay, J.R. Hurst // Immunol. Allergy. Clin. North Amer. – 2013. – Vol.33, № 1. – P.95-115.

322. Macrophage migration inhibitory factor, a role in COPD [Text] / G.R. Husebo, P. S. Bakke, R. Grønseth [et al.] // Amer. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. – 2016. – Vol.311, № 1. – P. L1-L7.

323. Man, S.F.P. C-reactive protein and mortality in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease [Text] / S.F.P. Man, J.E. Connett, N.R. Anthonisen // Thorax. – 2006. – Vol. 61. – P. 849-853.

324. Mannino, D.M., Buist A.S. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends [Text] / D. M. Mannino, A. S. Buist// Lancet. – 2007. – Vol. 370. – P. 765-773.

325. Mechanistically identified suitable biomarkers of exposure, effect, and susceptibility for silicosis and coal-worker's pneumoconiosis: a comprehensive review [Text] / M. Gulumian [et al.] // J. Toxicol. Environ. Health B. Crit. Rev. – 2006. – № 9. – P. 357.

326. Multidimensional approach for the proper management of a complex chronic patient with chronic obstructive pulmonary disease [Text] / P. Rogliani, V. Brusasco, L. Fabbri // Expert. Rev. Respir. Med. – 2018. – Vol.12, № 2. – P.103-112.

327. Occupational chronic obstructive pulmonary disease: a systematic literature review [Text] /O. Omland, E.T. Würtz, T.B. Aasen [et al.] // Scand. J. Work Environ. Health. – 2014. – Vol. 40, №1. – P. 19-35.

328. Occupational risk factors for COPD phenotypes in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) Lung Study [Text] /B. Doney, E. Hnizdo, M. Graziani [et al.] //COPD. – 2014. – Vol.11, №4. – P. 368-380.

329. Occupational exposure to dusts, gases, and fumes and incidence of chronic obstructive pulmonary disease in the Swiss Cohort Study on Air Pollution and Lung and Heart Diseases in Adults [Text] /A.J. Mehta, D. Miedinger, D. Keidel [et al.] //Amer. J. Respir. Crit. Care Med. – 2012. – Vol.185, № 12. - P.1292-1300.

330. O'Donnell, D.E. COPD exacerbations: Pathophysiology [Text] / D.E. O'Donnell, C.M. Parker // Thorax. – 2006. – №61. – P. 354-361.

331. Oliveira-Paula, G. H. Endothelial nitric oxide synthase: From biochemistry and gene structure to clinical implications of NOS3 polymorphisms [Text] / G.H. Oliveira-Paula, R.Lacchini, J. E.Tanus-Santos // Gene. – 2016. – Vol.575, №2. – P. 584-599.

332. Pereira, P. N. Acute exacerbations of COPD in the United States: inpatient burden and predictors of costs and mortality [Text] / P.N. Pereira, E.P. Armstrong, D.L. Sherrill // COPD. – 2012. – Vol.2. – P. 131-141.

333. Persistent endothelial dysfunction turns the frequent exacerbator COPD from respiratory disorder into a progressive pulmonary and systemic vascular disease [Text] / A. VukicDugac, A. Ruzic, M. Samarzija [et al] // Med. Hypotheses. – 2015. – Vol. 84, № 2. – P.155-158.

334. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype [Text] / A. Agusti, L.D. Edwards, S.I. Rennard [et al.] // PLoS-One. – 2012. – №7(5). – P.e37483.

335. Pharmacological basis and scientific rationale underlying the targeted use of inhaled corticosteroid / long-acting β_2 -adrenergic agonist combinations in chronic obstructive pulmonary disease treatment [Text] / G. Pelaia, C.C. Muzzio, A. Vatrella [et al.] // Expert Opinion on Pharmacotherapy. – 2015. – Vol.16, № 13. – P.2009-2021.

336. Phosphodiesterase-4 inhibition augments human lung fibroblast vascular endothelial growth factor production induced by prostaglandin E2 [Text] /

J. Ikari, J.M. Michalski, S. Selo [et al.] // *Amer. J. Respir. Cell Mol. Biol.* – 2013. – Vol. 49, № 4. – P.571-581.

337. Plasma fibrinogen as a biomarker for mortality and hospitalized exacerbations in people with COPD [Text] / D. M. Mannino, R. Tal-Singer, D.A. Lomas [et al.] // *Chronic.Obstr. Pulm. Dis.* – 2015. – Vol. 2, № 1. – P. 23-34.

338. Population pharmacokinetic modeling of roflumilast and N-Oxide by total phosphodiesterase-4 inhibitory activity and development of a population pharmacodynamic adverse event model [Text] / G. Lahu, A. Hunnemeyer, E. Diletti [et al.] // *Clin. Pharmacokinet.* – 2010. – №49. - P.589-606.

339. Postma, D.S. Remodeling in asthma and chronic obstructive pulmonary disease [Text] / D.S. Postma, W. Timens // *Proc. Amer. Thorac. Soc.* – 2006. – №3. – P.434–439.

340. Pulmonary inflammation and crystalline silica in respirable coal mine dust: dose-response [Text] / E.D. Kuempel [et al.] // *J. Biosci.* – 2003. – №28. – P. 61-69.

341. Rahman, I. Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD [Text] / I. Rahman, I.M. Adcock // *Eur. Respir. J.* – 2006. – Vol.28, №1. – P. 219-242.

342. Ringbaek, T. A comparison of the assessment of quality of life with CAT, CCQ, and SGRQ in COPD patients participating in pulmonary rehabilitation [Text] / T. Ringbaek, G. Martinez, P. Lange // *COPD.* – 2012. – Vol.9, №1. – P.12-15.

343. Rennard, S.I. Cigarette smoke inhibits alveolar repair: a mechanism for the development of emphysema [Text] / S.I. Rennard, S. Togo, O. Holz // *Proc. Amer. Thorac. Soc.* – 2006. – №3. – P.703-708.

344. Shapiro, S.D. The pathogenesis of chronic obstructive pulmonary: advances in the past 100 years [Text] / S.D. Shapiro, E.P. Ingeito // *Amer. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* – 2005. – Vol.32. – P. 367-372.

345. Schulz, C. Platelets in atherosclerosis and thrombosis [Text] / C. Schulz, S. Massberg // *Hand. Exp. Pharmacol.* – 2012. – Vol.10. – P. 111-133.

346. Soler-Cataluña, J.J. The concept of control of COPD in clinical practice [Text] / J.J. Soler-Cataluña, B. Alcázar-Navarrete, M. Miravittles // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2014. – Vol.12, №9. – P.1397-1405.

347. Statin use and risk of COPD exacerbation requiring hospitalization [Text] / M.T. Wang, Y.W. Lo, C.L. Tsai [et al.] // *Amer. J. Med.* – 2013. – Vol.126, № 7. – P.598-606.

348. Suissa, S. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality [Text] / S. Suissa, S. Dell'aniello, P. Ernst // *Thorax.* – 2012. – № 67. – P.957-963.

349. Surrogate Markers of Cardiovascular Risk and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Large Case-Controlled Study [Text] / M. Fisk, C.M. McEniery, N. Gale [et al.] // ERICA Consortium and ACCT Investigators. – 2018. – Vol.71, № 3. – P. 499-495.

350. Systemic inflammation, depression and obstructive pulmonary function: a population-based study [Text] / Y. Lu, L. Feng, L. Feng [et al.] // *Respir. Res.* – 2013. – № 15. – P.14-53.

351. Systemic inflammation in patients with COPD and pulmonary hypertension [Text] / P. Joppa, D. Petrasova, B. Stancak, R. Tkacova // *Chest.* – 2006. – № 130. – P. 326-333.

352. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease a randomized trial [Text] / S.D. Aaron, K.L. Vandemheen, D. Fergusson [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2007. – Vol.146. – P. 545-555.

353. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD [Text] // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 369, № 16. – P.1491-1501.

354. Tetley, T.D. Inflammatory cells and chronic obstructive pulmonary disease [Text] / T.D. Tetley // *Curr. Drug. Targets Inflamm. Allergy.* – 2005. – №4. – P.607-618.

355. The potential role of endothelial dysfunction and platelet activation in the development of thrombotic risk in COPD patients [Text] / M. Malerba,

M. Nardin, A. Radaeli [et al.] // *Expert. Rev.Hematol.* – 2017. – Vol. 10, № 9. – P. 821-832.

356. Van Den Borst, B. Low-grade adipose tissue inflammation in patients with mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease [Text] / B. Van Den Borst, H.R. Gosker, G. Wesseling, [et al.] // *Amer. J. Clin. Nutrit.* – 2011. – Vol. 94. – P. 1504-1512.

357. Wacker, M.E. COSYCONET-Consortium. Direct and indirect costs of COPD and its comorbidities: Results from the German COSYCONET study [Text] / M.E. Wacker, R.A. Jörres, H. Schulz, [et al.] // *Respir. Med.* – 2016/ – Vol. 111. – P. 39-46.

358. Wedzicha, J. A. Mechanisms of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations [Text] / J.A. Wedzicha // *Ann. Amer. Thorac. Soc.* – 2015. – Vol. 17 (Suppl). – P.S.157-S159.

359. Wedzicha, J. A. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease are accompanied by elevations of plasma fibrinogen and serum IL-6 levels [Text] / J. A.Wedzicha, T. A. Seemungal, P. K. MacCallum // *Thromb. Haemost.* – 2000. – Vol. 84. – P. 210-215.

360. Young, R.P. Interleukin-6 and statin therapy: potential role in the management of COPD [Text] / R.P. Young, R.J. Hopkins // *Respir Res.* – 2013. – Vol. 14. – P.74.

361. Yusem, R.D. Evolution of the GOLD documents for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Controversies and questions [Text] / R.D. Yusem // *Amer. J. Respir. Crit. Care. Med.* – 2013. – Vol.188, № 1. – P.4-5.