

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН
САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

**На правах рукописи
УДК: 616.12-009.72.24**

Болтакулова Сарвиноз Дилшодовна

**ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ
НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ
ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ**

Специальность: 5А510105 – Кардиология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание академической степени магистра

**Научный руководитель:
д.м.н., проф.: Ташкенбаева Э.Н.**

Самарканд- 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений.....	4
Введение.....	8
I ГЛАВА 1. Особенности клинического течения нестабильной стенокардии на фоне хронической обструктивной болезни легких (Обзор литературы)	12
1.1 Новаторские взгляды на развитие нестабильной стенокардии.....	12
1.2 Коморбитность нестабильной стенокардии и ХОБЛ.....	15
1.3 Общность механизмов развития нестабильной стенокардии и ХОБЛ.....	18
1.4 Роль поверхностного фенотипа лимфоцитов при нестабильной стенокардии и ХОБЛ	27
II ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	30
2.1 Клиническая характеристика пациентов.....	30
2.2 Протокол и последовательность проведения исследования...	35
2.3 Методы исследования.....	36
2.3.1 Образец САТ-теста.....	37
2.3.2 Оценка биохимических показателей.....	39
2.3.3 Проведение ЭКГ и Эхо КГ исследования.....	41
2.3.4 Методы определения концентрации цитокинов в сыворотке крови (на примере ИЛ-4).....	42
2.4 Статистическая обработка результатов исследования.....	43
III ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	45
3.1 Характеристика обследованных пациентов.....	45
3.2 Качества жизни больных нестабильной стенокардией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких.....	49

3.3	Показатели липидного профиля у больных нестабильной стенокардии на фоне хронической обструктивной болезни легких.....	53
3.4	Анализ цитокинов у больных нестабильной стенокардией в сочетании с хронической обструктивной болезни легких.....	55
3.5	Клинико-гемодинамические особенности течения нестабильной стенокардии в сочетании с ХОБЛ	57
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ	63
	ВЫВОДЫ	75
	ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	77
	СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	78

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ИБС -	Ишемическая болезнь сердца
КБЗ-	Коронарная болезнь сердца
ЖЕЛ	Жизненная емкость легких
КСР -	Конечный систолический размер
ЛП -	Левое предсердие
МК -	Мочевая кислота
ММЛЖ	Масса миокарда левого желудочка
НС-	Нестабильная стенокардия
ОИМ -	Острый инфаркт миокарда
ОКС-	Острый коронарный синдром
СС -	Стабильная стенокардия
ССЗ -	Сердечно сосудистые заболевания
ССС -	Сердечно-сосудистая система
ТрТ-	Традиционная терапия
ТМЖП	Толщина межжелудочковой перегородки,
ТЗСЛЖ	Толщина задней стенки левого желудочка
ФВЛЖ-	Фракция выброса левого желудочка
ФК -	Функциональный класс
ХСН -	Хроническая сердечная недостаточность
ЧСС -	Частота сердечных сокращений
ИК -	Индекс курильщика
КВВ-	Конденсат выдыхаемого воздуха
КДО	Конечно-диастолические объемы левого желудочка, мл
КСО	Конечно-систолические объёмы левого желудочка, мл
ОФВ1	Объём форсированного выдоха
ОФВ	Объём форсированного выдоха
ПСВ	Пиковая скорость выдоха

ПИКС	Постинфарктный кардиосклероз
ФВД	Функция внешнего дыхания
ФЖЕЛ	Форсированная жизненная емкость легких
ХОБЛ	Хроническая обструктивный болезнь легких
ЭКГ	Электрокардиография
ЭХОКГ	Эхокардиография
GOLD	Global Initiative for chronic Obstructive Lung Disease - Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких
IL-4-	Интерлейкин 4

АННОТАЦИЯ

Интерес ученых и практиков к проблеме влияния клинического течения основного соматического заболевания, эффективности медикаментозной терапии, ближайшего и отдалённого прогноза больных остается неизменен. В практике интерниста пациенты с наличием одновременно нескольких заболеваний являются скорее правилом, чем исключением. Согласно данным М. Fortin и соавт. (2020) распространенность нестабильной стенокардии (НС) на фоне хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) составляет от 69% у больных молодого возраста, до 93% среди людей средних лет и до 98% – у пациентов старшей возрастной группы. При этом число хронических заболеваний варьирует от 2,8% у молодых пациентов до 6,4% – у стариков [Айсанов З.Р., Чучалин А.Г, Калманова Е. Н. 2019].

ANNOTATION

The interest of scientists and practitioners in the problem of the influence of the clinical course of the underlying somatic disease, the effectiveness of drug therapy, and the immediate and long-term prognosis of patients remains unchanged. In the practice of an internist, patients with the presence of several diseases at the same time are the rule rather than the exception. According to M. Fortin et al. (2020), the prevalence of unstable angina on the background of chronic obstructive pulmonary disease ranges from 69% in young patients, to 93% in middle-aged people and up to 98% in older patients. At the same time, the number of chronic diseases varies from 2.8% in young patients to 6.4% in the elderly [Aisanov Z.R., Chuchalin A.G., Kalmanova E.N. 2019].

ANNOTATSIYA

Olimlar va amaliyotchilarning asosiy somatik kasallikning klinik kechishi, dori terapiyasining samaradorligi, bemorlarning bevosita va uzoq muddatli prognozi ta'siri muammosiga qiziqishi o'zgarishsiz qolmoqda. Olimlar amaliyotida bir vaqtning o'zida bir nechta kasalliklar mavjud bo'lgan bemorlar istisno emas, balki

qoidadir. M. Fortin va boshqa olimlar (2020) ma'lumotlariga ko'ra, surunkali obstruktiv o'pka kasalligi fonida barqaror stenokardiyaning tarqalishi yosh bemorlarda 69% dan, o'rta yoshdagi odamlarda 93% gacha va keksa bemorlarda 98% gacha. Shu bilan birga, surunkali kasalliklar soni yosh bemorlarda 2,8% dan qariyalarda 6,4% gacha o'zgarib turadi [Aisanov Z.R., Chuchalin A.G., Kalmanova E.N. 2019].

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы: Основной причиной клинического течения нестабильной стенокардии (НС) на фоне хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) является тенденция к уменьшению продолжительности жизни населения, «омоложение» и хронизации болезней, возрастающая роль повреждающих факторов внешней среды. Клинические проявления болезни, вызывающие у больного серьезное беспокойство за свое здоровье, заставляющие обратиться за медицинской помощью, чаще возникают в возрасте старше 50 лет. В это время повышается риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), особенно при наличии таких факторов риска, как курение, повышенная масса тела, малоподвижный образ жизни, связанный с вовлечением в так называемую «спираль диспноэ».

Среди заболеваний внутренних органов ХОБЛ – одна из важнейших проблем теоретической и практической медицины. Эпидемиологические исследования демонстрируют неуклонный рост заболеваемости ХОБЛ, который определяет высокую медико социальную значимость этого заболевания во всем мире [И.И. Чукаева. 2018]. Хроническая обструктивная болезнь легких - распространенное заболевание. Фактически, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), во всем мире зарегистрировано около 251 миллиона случаев ХОБЛ. Цифры показывают, что к 2030 году ХОБЛ может стать третьей по значимости причиной смерти в мире.

В современной литературе сочетание Нестабильной стенокардии на фоне ХОБЛ рассматривается как с позиции простого сочетания болезней вследствие влияния общих факторов риска (курения, урбанизации, низкой физической активности, старения популяции, генетической предрасположенности), так и с точки зрения формирования НС при ХОБЛ, как результата системного воспаления [Габбасова Л.В., Волевач Л.В., Палтусов А.И., 2018]. Предполагается, что усиление локального воспаления

в бронхах, легочной паренхиме и сосудах оказывает системное воздействие и способствует прогрессированию ХОБЛ, развитию атеросклероза и сердечной патологии у данных пациентов [Петрова М.М., Поздняков Ю.М., Сыров А.В., Тарасов А.В., Ткачева О.Н., 2019]. Существует ряд предположений о взаимосвязи кардиоваскулярной патологии и ХОБЛ, в основе которой лежат гипоксемия, эндотелиальная дисфункция, эксудативный стресс, иммунные нарушения, избыточная сосудистая жесткость [Huffman m. D. 2020]. Между тем природа этих взаимосвязей при клиническом течении нестабильной стенокардией на фоне ХОБЛ не детализирована.

Степень изученности темы: В разных экономических развитых странах каждый год публикуются журналы, книги, статьи по нестабильной стенокардией. Профессоры, академики, доктора изучают этиологию, факторы риска, клинику, лечение, профилактику нестабильной стенокардии. К сожалению не существует достоверной данных по клиническому течению НС на фоне ХОБЛ. Это связано прежде всего с быстро меняющимся представлением о механизма развития коронарной недостаточности, с наличием общего морфологического субстрата различных формы Нестабильной стенокардии на фоне ХОБЛ и возможность быстрого и часто не предсказуемого перехода одной клинической формы этого заболевания в другую, а так же с существованием у одного того же больного сразу нескольких формы нестабильной стенокардии.

Цель исследования: Изучить качество жизни, особенности клинического течения, гемодинамической характеристики ХОБЛ у больных с нестабильными формами стенокардии.

Задачи исследования:

1. Оценить качество жизни больных с нестабильной стенокардией на фоне ХОБЛ.
2. Изучить влияние дислипидемии на клиническое течение нестабильной стенокардии на фоне ХОБЛ.

3. Определить клинико-гемодинамические особенности течения нестабильной стенокардии на фоне ХОБЛ.

4. Изучить влияние цитокинового дисбаланса на клиническое течение нестабильной стенокардии в коморбидности ХОБЛ.

Материалы и методы исследования:

Было проведено клинические, лабораторно-инструментальные исследования 102 больным с нестабильной стенокардией на фоне хронической обструктивной болезни легких на базе СФ РНЦЭМП в отделениях кардиореанимации, экстренной терапии №1 и 2.

Научная новизна:

Было проведено независимое исследование частоты сочетаний НС и ХОБЛ в зависимости от доминирующего заболевания. Было проведен комплексный клинико-функциональный анализ сочетанной патологии НС и ХОБЛ, в котором были выявлены общность патофизиологических процессов в формировании гипоксемии, усугубляющей клиническое течение патологий и составляющая основу развития сердечной недостаточности.

Практические рекомендации. Среди госпитализированных больных хронической обструктивной болезнью легких установлена высокая распространённость сердечно-сосудистой патологии. Проведенное исследование существенно расширяет представления о роли инфекционного и генетических факторов, а также системного воспаления, процессов перекисного окисления липидов в формировании кардиоваскулярной патологии у больных хронической обструктивной болезни лёгких. Разработаны модели вероятностного прогнозирования индивидуального риска формирования у больных хронической обструктивной болезнью легких нестабильного стенокардии сердца. Предложенные модели позволяют повышать эффективность прогноза сердечно-сосудистой патологии и могут быть использованы в лечебно-профилактических учреждениях для разработки и оптимизации плана профилактических мероприятий.

Предметом исследования являются материалы венозной крови и сыворотки больных ИС для количественного определения основных биохимических показателей и противовоспалительных (IL-4).

Методы исследования. В данной работе были использованы общеклинические, иммунологические и статистические методы исследования.

Апробация работы. Основные положения работы доложены на международной научно-практической конференции “Инновационный прогресс в исследованиях внутренней медицины” который состоялся 26 марта 2021 года в городе Самарканд, а также на 75- научно-практической конференции студентов, резидентов магистратуры, клинических ординаторов и молодых ученых с международным участием “Актуальные проблемы современной медицины”, которое состоялось 13-14 мая 2021 года в городе Самарканде.

Опубликованность результатов. По материалам диссертации опубликовано - работ, из них – 12 журнальных статей и 10 тезисов 3 докладов.

Объектом исследования явилось 102 пациентов с ИБС, из них больных 28 с нестабильной стенокардией и 32 с хронической обструктивной болезни легких и 42 пациентов со нестабильной стенокардией с хронической болезнью легких коморбидностей, которые получали лечение в отделениях кардиореанимации, экстренной терапии №1,2 Самаркандского Филиала Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 95 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы (I глава), материалов и методов (II глава), результатов собственных исследований (III главы), заключение, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 140 источников, в том числе 80 - иностранных авторов.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Особенности клинического течения нестабильной стенокардии на фоне хронической обструктивной болезни легких

§1.1 Новаторские взгляды на развитие нестабильной стенокардии и хронической обструктивной болезни легких

В нынешние дни нестабильная стенокардия (НС) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является глобальной медицинской проблемой. По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) к 2030 году НС и ХОБЛ станет одной из ведущих мотивов смертности. На сегодняшний день в мире ХОБЛ страдают около 230 млн населения, из них 11,8 % мужчин и 8,55% женщин возраст которых старше 40 лет. Ежегодно от ХОБЛ умирают 200-300 человек в Европе и 2,74 млн населения в мире. По полученным результатам «Исследования глобального ущерба от заболеваний», данная нозология к 2020 г, повысится на 3-е место, а к 2030г. – на 4-е место среди причин смерти [4,8,12] Также по данным ВОЗ фатальный исход НС составляет 250 тыс. населения в год. Исходя из результатов аналитико-прогностических исследований при стремительных темпах урбанизации к 2025г. НС возрастет дополнительно у 100-150 млн. человек нестабильная стенокардия и ХОБЛ - два самостоятельно текущих хронических патологий кардиореспираторной системы, наиболее распространённые среди населения. Несмотря на достаточно определённые различия в механизмах развития НС и ХОБЛ, в клинических проявлениях и принципах профилактики, а также в лечении вышесказанные заболевания имеют некоторый общий характер [1.5.9]. Помимо этого, возможно и комбинация этих двух болезней у пациента. Данный вопрос считается мало исследованным в кардиологической и пульмонологической практике. Всё это создает трудности в практической работе даже для хорошо информированного и высокоспециализированного специалиста [6,7,11].

Нестабильная стенокардия патологическое состояние, представляющее собой период обострения ишемической болезни сердца (ИБС), угрожающий

развитием и связанных с ним осложнений. Является промежуточным периодом между стабильным (хроническим) течением ИБС и её выраженным осложнением. Данная патология должна быть связана с заболеваниями, имеющими пороговое действие, дополнительный полигенный тип [20]. Многофакторных заболеваний характеризуются наличием клинического полиморфизма симптомов. Однако в популяции есть определенное количество клинически здоровых лиц, у которых ниже пороговый уровень нарушения понятия «биологические дефекты» как первой стадии формирования и развития нестабильной стенокардии.

Основными факторами патогенеза ИС являются хроническое воспаление, которое развивается под действием комбинации различных медиаторов, высвобождаемых в результате реакции, опосредованной регионом.

ХОБЛ – заболевание, характеризуется персистирующим ограничением воздушного потока, которое обычно прогрессирует и является следствием хронической воспалительной реакции дыхательных путей и легочной ткани в ответ на воздействие ингибируемых повреждающих частиц или газов. Обострения и коморбидные состояния являются неразделимой частью болезни и вносят грандиозный вклад в клиническую картины и прогноз [2,8,12]. В настоящее время ХОБЛ является большой проблемой. В некоторых странах мира распространенность ХОБЛ очень высока (свыше 20% в Чили), в других – значительно меньше (около 6% в Мексике). Причинами такой градации служат различия в образе жизни людей, их поведении и контакте с переменными повреждающими агентами. По данным глобального исследования GOLD, распространенность ХОБЛ II стадии и выше, среди лиц старше 40 лет составила $10,1 \pm 4,8\%$; в том числе для мужчин – $11,8 \pm 7,9\%$ и для женщин – $8,5 \pm 5,8\%$. В недавно опубликованном поперечном, популяционном эпидемиологическом исследовании, проведенном в 12 регионах России (в рамках программы GARD), и включавшем 7164 человека (средний возраст 43.4 года), распространенность ХОБЛ среди лиц с

респираторными симптомами составила 21,8%, а среди лиц общей популяции – 15,3% [4,15,26].

ХОБЛ отличается увеличением количества нейтрофилов, Т-лимфоцитов, макрофагов и в различных частях дыхательных путей и легких. У пациентов с ХОБЛ разрастание воспалительных клеток происходит в проксимальном и дистальном отделах дыхательных путей. У некоторых пациентов может наблюдаться эозинофилия. Помимо того, что, многие литературные источники предполагают, что зарождение и прогрессирование хронического воспаления дыхательных путей при ХОБЛ является медиаторами, такими как интерлейкин-4 [6,18,29].

Социальная и экономическая значимость ХОБЛ и ИС востребованы тщательному изучению сочетания данных заболеваний у одного пациента. Белевским обсуждается проблема дифференциального диагноза нестабильной стенокардии (ИС) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). В связи с различиями в диагностических критериях ИС и ХОБЛ, и отсутствием «золотого стандарта» в дифференциальной диагностике данные о распространенности сочетания этих двух заболеваний у одного пациента колеблется в широких пределах [5,13]. Частота коморбидности ИС и ХОБЛ варьируются от 12,1 до 55,2% среди пациентов с ХОБЛ и от 13,3 до 61,0% среди пациентов с ИС. Присутствие компонентов обеих нозологических форм вызывает трудности в диагностике и определении лечебной тактики.

В медицинской практике у пациентов часто наблюдаются симптомы хронической обструктивной болезни легких(ХОБЛ) и нестабильной стенокардии(ИС), то часто вводит врачей в заблуждение и затрудняет лечение. (Vanessa M. McDonald, Peter., Gibsonetal. 2014). Не учитывая на схожесть симптомов, эти заболевания различаются между собой с гистологической точки зрения, характеризуются разными физиологическими заболеваниями и различаются по своим клиническим проявлениям [10,14,23].

В связи с этим целью нашего исследования явилось изучение сочетания ИС и ХОБЛ в мировых исследованиях за последние годы.

§ 1.2 Коморбидность нестабильной стенокардии и хронической обструктивной болезни легких

В настоящее время в литературе часто встречается смешение понятий коморбидных и сопутствующих заболеваний. Коморбидность (лат. со - вместе, morbus - болезнь) - сочетание двух или нескольких самостоятельных заболеваний или синдромов, ни один из которых не является осложнением другого, если частота этого сочетания превышает вероятность случайного совпадения [16,24,30]. Это сочетание может быть связано с единой причиной или едиными механизмами развития состояний, но иногда объясняется сходством их клинических проявлений, которое не позволяет четко дифференцировать их друг от друга. Термин «коморбидность» в 2019 г. ввел американский эпидемиолог Alvan Feinstein, который вкладывал в него представление о наличии дополнительной клинической картины, которая уже существует или может появиться самостоятельно, помимо текущего заболевания, и всегда отличается от него. Однако принципиальное уточнение термину дали Н. С. Kraemer и М. van den Akker (2019), определив коморбидность как сочетание у одного больного двух или более хронических заболеваний, патогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени, вне зависимости от активности каждого из них [17,28,33]. Неслучайный характер связи заболеваний может быть обусловлен общими причинами, факторами риска и неспецифическими патофизиологическими механизмами.

Сопутствующими заболеваниями называют болезни, имеющиеся у больного, но не связанные с основным заболеванием этиологической и патогенетической. Как правило, сопутствующее заболевание не имеет причинно-следственной связи с основным заболеванием, уступает ему в степени необходимости оказания медицинской помощи, влияния на работоспособность, опасности для жизни и здоровья и не является причиной

смерти.

Бронхиальная обструкция или сужение просвета бронхиального дерева, функционально проявляющиеся ограничением воздушного потока, являются обязательным условием документирования диагноза ХОБЛ. В крупных популяционных исследованиях было показано, что низкая легочная функция, проявляющаяся снижением показателя объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), связана с повышенным риском сердечно-сосудистой смертности [38]. В эпидемиологическом исследовании NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) пациенты с ИБС и низким уровнем ОФВ1 имели в 5 раз более высокий риск смертельного исхода. Объединенный анализ исследований показал, что на каждые 10 % снижения ОФВ1 смертность от ССЗ увеличивается на 28 %, что указывает на тесную

Связь между сердечно-сосудистой смертностью и низкой легочной функцией. Данные еще двух когортных исследований с включением более 5 000 участников показали, что отношение шансов (ОШ) наличия сердечно-сосудистой патологии достигало 1,7 у лиц с диагностированной ХОБЛ (стадия GOLD1). Показатель ОШ возрастал у больных ХОБЛ в стадии GOLD2 до 2,2 и до 2,4 у пациентов категорий GOLD3–4 [7]. Эти данные демонстрируют тесную взаимосвязь шанса возникновения сердечно-сосудистой патологии и тяжести нарушения легочной функции. Важно то, что подобная ассоциация была продемонстрирована для целого спектра ССЗ, включая цереброваскулярную патологию, застойную СН и нарушения ритма, и отмечается уже на ранних стадиях заболевания [39]. Например, СН отмечалась у 12,1 % участников, страдающих ХОБЛ, в исследовании NHANES (2000–2015 гг.) по сравнению с 3,9 % без диагноза ХОБЛ и у 7 % участников в других крупных когортных исследованиях. Распространенность сердечно-сосудистой патологии среди больных ХОБЛ. У больных ХОБЛ риск развития ССЗ в среднем в 2–3 раза выше, чем у лиц сопоставимого возраста в общей популяции даже с учетом риска табакокурения [40]. В рамках крупного многоцентрового наблюдательного исследования, проведенного в 17

кардиологических клиниках Узбекистана, было показано, что распространенность ограничения воздушного потока при спирометрии и подходящее под определение ХОБЛ было выявлено у 879 кардиологических больных с курением в анамнезе [41]. Сердечно-сосудистая коморбидность практически с одинаковой частотой встречается при различной тяжести ХОБЛ, но часто не диагностируется и не лечится. Ранее было показано, что около 40 % больных с легкой и среднетяжелой ХОБЛ умирали из-за сердечно-сосудистой патологии, что в 8–10 раз чаще смертельных исходов в этой же группе вследствие дыхательной недостаточности [40, 42–47]. В течение 5 лет последующего наблюдения у больных ХОБЛ отмечался более высокий уровень госпитализаций и смертельных исходов, причиной которых были ИБС, инсульт и СН.

Одним из наиболее удачных схематических изображений, в наглядной форме систематизирующих и отражающих распространенность различных коморбидных состояний при ХОБЛ, и их влияние на прогноз является так называемый «коморбидом», представленный M. Divo.

На этой адаптированной схеме сопутствующие ССЗ имеют сферическое изображение различной величины. Размер кругов отражает распространенность каждой [19,27,35], то, что факт коморбидности ХОБЛ и НС в настоящее время не подвергается сомнению, критериев диагностики сочетанного течения обоих заболеваний до сих пор не разработано, или они носят описательный характер. В практической деятельности необходим четкий и логичный алгоритм, который требует своей проработки. Между ХОБЛ и НС существует довольно сильная эпидемиологическая взаимосвязь, которая сохраняется и независимо от общих ФР (индекс курения, уровень ХС, АГ, ИМТ) [21,37,43]. Для обоих заболеваний характерны системное воспаление, оксидативный стресс и коагулопатия. Несмотря на тесную взаимосвязь остается важным вопрос о связи тяжести течения ХОБЛ и частоты, сопутствующей НС. В свою очередь, распространенность ХОБЛ высока у пациентов с НС, но, как и у пациентов с СН в кардиологической

практике имеет место высокий уровень гипо диагностики ХОБЛ [46,50]. Недавно проведенное исследование показало, что ограничение воздушного потока было документировано у 30,5 % больных с подтвержденной НС. Если сравнить стабильных пациентов ХОБЛ с сопутствующей НС и больных без сопутствующей патологии, то для пациентов с коморбидностью характерны: более преклонный возраст, принадлежность к мужскому полу, более высокий индекс курения, более низкие качество жизни и переносимость физической нагрузки, повышенная интенсивность одышки и более длительный восстановительный период после перенесенного обострения [22,38].

§ 1.3 Общность механизмов развития нестабильного стенокардии и хронической обструктивной болезни легких

Основным связующим звеном развития НС и ХОБЛ является воспаление. Атеросклероз в настоящее время часто рассматривается не только как заболевание, связанное с нарушением липидного обмена, но и как вялотекущее хроническое воспаление сосудистой стенки [24,32]. На сегодняшний день лучше всего при атеросклерозе изучена роль С-реактивного белка как основного маркера воспаления. Так, установлено, что одна из его фракций способна активировать систему комплемента, повреждающую сосуды и миокард. Она действует через различные патогенные механизмы: стимуляцию, агрегацию и дегрануляцию нейтрофилов, усиление продукции тканевого фактора и про коагулянтов, способствующих тромбообразованию. Чаще всего С-РБ способен активировать комплемент после связывания с лигандами. Особенно важна роль системного воспаления при ХОБЛ. Показано, что различные цитокины: интерлейкин-4, фактор некроза опухоли (TNF) и другие - изменяют структуру и функции эндотелиальных клеток. Установлена связь между повышением уровня С-РБ, рассматриваемого как маркер системного воспаления, и нарушением эндотелийзависимой вазодилатации эндотелия, а также между TNF, нарушением экспрессии адгезивных молекул и развитием эндотелиальной дисфункции у больных

ХОБЛ [31,36,48]. Известно, что ХОБЛ характеризуется повышением не только уровня С-РБ, но и провоспалительных цитокинов как в стадии обострения, так и ремиссии [40]. Их синтез вызывает мобилизацию и активацию лейкоцитов в периферической крови, что, в свою очередь, может привести к разрыву атеросклеротической бляшки, вазоконстрикции и тромбообразованию, обострению НС. Воспалительная инфильтрация при ХОБЛ носит преимущественно нейтрофильный характер. В норме вся популяция зрелых нейтрофилов делится на циркулирующий пул и краевой, находящийся в основном в венулах легких. Под влиянием воспалительных медиаторов усиливается экспрессия адгезивных молекул на поверхности эндотелия, что ведет к прилипанию нейтрофилов к сосудистой стенке и миграции их через пространства между эндотелиальными клетками. Скорость преодоления нейтрофилом капиллярного ложа зависит от его способности изменять форму. Например, при курении деформабельность нейтрофилов снижается. Задержанные в капиллярах нейтрофилы окружены очень малым количеством плазмы, несущей антиоксидантный и антипротеолитический потенциал, что также создает условия для их патогенного действия. Кроме того, сами процессы адгезии, агрегации сопровождаются усилением окислительного метаболизма и генерацией активных форм кислорода. Нейтрофилы обладают как поглотительной, так и ферментативной активностью. Основную роль в разрушении структуры легкого при ХОБЛ отводят способности фагоцитов генерировать активные формы кислорода и высвободить протеолитические ферменты (эластану и коллагеназу), которые вызывают деструкцию протеинов легочного матрикса и развитие эмфиземы, усиливают приток нейтрофилов в легкие [34,45,51]. Невыясненными остаются истоки наблюдаемого при ХОБЛ системного воспаления. Чаще других в литературе упоминается гипотеза о его «перетекании» (spillover) из легких. Не исключено также, что системное воспаление возникает в результате действия сигаретного дыма на другие ткани, в частности эндотелий сосудов. Для гена, кодирующего С-реактивный белок, характерен полиморфизм, связанный с увеличением его

концентрации в крови, однако у лиц с такими генетическими вариантами увеличения риска развития ХОБЛ, по-видимому, не происходит. Эти данные свидетельствуют против «обратной» гипотезы о том, что системное воспаление провоцирует воспаление в легких. Прямая связь между тяжестью бронхиального и системного воспаления у лиц со стабильной ХОБЛ не доказана, но последние данные указывают на то, что бронхиальное воспаление возникает раньше системного, что, по-видимому, свидетельствует в пользу гипотезы «перетекания» [44,55].

В настоящее время изучение системного воспаления при ХОБЛ сосредоточено на двух аспектах. Во-первых, учитывая практические трудности обнаружения и количественного измерения бронхиального воспаления таким способом, который позволял бы при необходимости воспроизвести результат, представляется перспективной оценка воспалительной нагрузки путем определения содержания в крови маркеров воспаления. Во-вторых, в настоящее время общепризнано, что ХОБЛ чревата развитием целого ряда внелегочных патологий и сопутствующих заболеваний, в том числе таких, как возрастание риска сердечно-сосудистых заболеваний. Предполагается, что отчасти в их основе лежат системные воспалительные механизмы (хотя, опять-таки, не исключено, что данные патологии - одно из проявлений генетически обусловленной чувствительности к действию сигаретного дыма на различные ткани-мишени). Решение этого вопроса представляет собой трудную задачу. Хотя связь между системным воспалением и сердечно-сосудистыми заболеваниями, несомненно, существует, гаплотипы, связанные с подъемом концентрации С-реактивного белка, сами по себе не сопряжены с риском сердечно-сосудистых патологий. В связи с этим более вероятно, что С-реактивный белок — это маркер, а не причина таких сопутствующих заболеваний. При ХОБЛ имеется прямая связь между величиной системного воспалительного ответа и жесткостью артерий.

Парадигма воспалительной концепции как основы развития ХОБЛ, по мнению С. Н. Авдеева (2019), относительно нова. Отдельные компоненты

данной теории прослеживаются и в ранних публикациях как отечественных, так и зарубежных авторов. Однако, как единая концепция она сформировалась только в последние годы и нашла свое отражение в последних редакциях рекомендаций рабочей группы по глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ [61].

Клеточные и гуморальные маркеры бронхиального воспаления зависят от стадии заболевания и степени тяжести ХОБЛ. В работе В. И. Трофимова и соавторов (2019) было показано, что у больных хронической обструктивной болезнью легких легкой и средней степеней тяжести преобладает макрофагальная реакция мокроты и смывов из бронхов, что позволяет предположить ведущую роль макрофага в развитии локального воспалительного процесса в начале развития ХОБЛ. У пациентов с тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ в бронхиальном секрете преобладают нейтрофилы, что подтверждает роль данных клеток в поддержании местного персистирующего воспаления. При всех степенях тяжести выявлен высокий уровень интерлейкина-4 (IL-4), причем при легкой и средней степенях тяжести уровни данных маркеров достоверно выше, чем при тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ [52].

Кроме того, как подчеркивают И. В. Лещенко, И. И. Баранова (2019), клеточный состав у пациентов с ХОБЛ зависит от наличия или отсутствия факта табакокурения в анамнезе. У курильщиков, как и бывших курильщиков, отмечается повышенный уровень нейтрофилов и больший процент эозинофилов. У пациентов с ХОБЛ *in vitro* в тканевых культурах в макрофагах повышено содержание воспалительных протеинов, таких как фактор некроза опухоли, интерлейкин-8 и матриксная металлопротеиназа-9. Возможно, в дальнейшем изучение эффектов лечения у пациентов с ХОБЛ будет производиться *in vitro*. I. Vachier et al. (2019) выявили качественные различия бронхиального воспаления в зависимости от наличия ХОБЛ у курящего. Так, у больных ХОБЛ Т-лимфоциты обнаружены вместе с нейтрофилами и макрофагами, а у лиц со здоровой легочной функцией - вместе с

эозинофилами. Анализ биоптатов с внутренней стенки бронхов более 100 больных ХОБЛ одинаковой степени тяжести - курильщиков и бывших курильщиков - не показал различий ни по числу клеток воспаления каждого типа, ни по концентрации медиаторов воспаления. Эти данные показывают, что характер воспаления у больных ХОБЛ сохраняется и после прекращения курения [49,54]

Взаимосвязь между функциональным статусом нейтрофилов и интенсивностью перекисного окисления в легких при хронической обструктивной болезни легких была продемонстрирована еще в 2019 г. в работах И. А. Волчегорского, Г. Л. Игнатовой и соавторов. Интерес к исследованиям местного иммунитета и бронхиального воспаления обусловлен прежде всего тем, что эти показатели определяют клиническую картину проявлений бронхиальной обструкции, являющейся основополагающей самой сути ХОБЛ как нозологической единицы. Кроме того, рассмотрение проблемы бронхиального воспаления и бронхиальной обструкции обуславливает выработку тактики ведения пациентов с ХОБЛ, так как влияющие на эти процессы бронходилататоры являются базисными в терапии ХОБЛ. Дальнейшее совершенствование терапевтических подходов невозможно без клинических и экспериментальных исследований в данной области.

При ХОБЛ воспаление не ограничивается легкими, его признаки обнаруживаются также и в крови. W. Q. Gan et al. (2018) сообщают о подъеме концентрации С-реактивного белка, фибриногена и альфа-фактора некроза опухоли, а также более высоком числе лейкоцитов в крови больных ХОБЛ (включая и бывших курильщиков) по сравнению с пациентами без диагностированной бронхиальной обструкции [53]. Важно подчеркнуть, что системное воспаление имеет место не у всех пациентов. Причины и следствия этого требуют дальнейшего изучения.

Одним из наиболее доступных для определения биомаркеров системного воспаления является С-РБ. За последнее десятилетие были разработаны высокочувствительные методы его определения (с

чувствительностью менее 0,5 мг/л), которые открыли новые диагностические возможности. С такой чувствительностью можно улавливать изменения уровня С-РБ в условиях не только острого, но и хронического воспаления слабой степени выраженности [55]. Другим маркером системного воспаления при ХОБЛ является фибриноген. Уровень фибриногена обратно коррелирует с ОФВ₁. Так, у больных ХОБЛ с более высоким уровнем фибриногена в плазме наблюдалось более быстрое снижение ОФВ₁ (на 0,98 % в год) независимо от изначального уровня этого показателя спирометрии, а также статуса курения и пола.

Развитие обострений является характерной чертой течения ХОБЛ. Наиболее частыми причинами обострений ХОБЛ являются бактериальные и вирусные респираторные инфекции и атмосферные поллютанты, в 2030 % случаев причину обострений установить не удастся. Исходя из этого факта становится актуальным использование определения уровня прокальцитонина (РСТ) в диагностике инфекционного обострения ХОБЛ. Прокальцитонин является предшественником гормона кальцитонина и вырабатывается несколькими типами клеток в различных органах под влиянием провоспалительных стимуляторов, в частности бактериальных субстанций. Уровень прокальцитонина выше 2 нг/мл с высокой вероятностью свидетельствует об инфекционном процессе с системным воспалением. Исследования по РСТ немногочисленны. В нескольких работах было показано значимое повышение уровня прокальцитонина при обострении ХОБЛ и при развитии пневмонии [53,62]. Достоверной связи между наличием гнойной мокроты, бактериальной или вирусной инфекций, степенью тяжести ХОБЛ и концентрацией прокальцитонина на сегодняшний день не обнаружено. Данные факты делают актуальными дальнейшие исследования в этой области.

Таким образом, для ХОБЛ характерно развитие системного воспаления, однако лежащие в его основе механизмы, связь с сопутствующими патологиями, а также целесообразность и практическая возможность подавления воспалительных процессов требуют глубокого изучения.

Учитывая важную роль иммунного воспаления в формировании нестабильности атеросклеротической бляшки и прогрессировании ИБС, внимание исследователей привлечено к изучению иммунологических маркеров воспаления: С-реактивного белка, фибриногена, интерлейкинов, металлопротеиназ и других [53]. К их числу следует отнести и нейтрофилы, а также продуцируемые ими ферменты и медиаторы. В частности, показана активация нейтрофилов при нестабильности атеросклеротической бляшки и остром коронарном синдроме. Использование высокочувствительных методов определения С-РБ в проспективных исследованиях с включением здоровых лиц продемонстрировало устойчивую связь исходного уровня С-РБ с развивающимися впоследствии сердечно-сосудистыми событиями. Крупные эпидемиологические исследования показали, что небольшое повышение концентрации С-РБ у здоровых людей ассоциируется с риском развития инфаркта миокарда (ИМ) и острого нарушения мозгового кровообращения. Содержание воспалительных маркеров достоверно выше у больных с нестабильной стенокардией, чем со стабильной, и имеет неблагоприятное прогностическое значение. Измеряя концентрацию С-РБ, можно косвенно судить об уровне провоспалительного цитокина IL-4, являющегося основным медиатором синтеза острофазовых белков. Концентрация в сыворотке IL-4 и TNF- α имеет отчетливую связь с клиническими проявлениями ИС. Оба цитокина коррелируют с развитием ИМ или стенокардии, с ЭКГ-критериями ИС. Уровень IL-4 у больных, поступивших в блок интенсивной терапии по поводу нестабильной стенокардии, оказался выше при осложненном течении. [59,74,80]

Остается целый круг нерешенных вопросов о первичности или вторичности воспаления при ИС, роли различных факторов в инициации атерогенеза. Предстоит выяснить, в какой мере обнаруживаемые при ИС изменения биохимических показателей влияют на дальнейшее течение заболевания, ответственны за развитие осложнений и причастны к появлению острого коронарного синдрома [56,60]. Требуется разрешение вопроса о форме

участия иммунной системы в генезе НС: ограничивается ли оно макрофагами и большими гранулярными лимфоцитами или в основе заболевания лежит формирование адаптивного иммунитета, сближающего НС с аутоиммунными заболеваниями.

Таким образом, ответ при развитии воспаления при ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваниях имеет ряд общих моментов и маркеров. Общность воспалительных проявлений необходимо учитывать при разработке диагностических алгоритмов.

Несмотря на большое количество публикаций о различных фенотипах течения ХОБЛ, актуальной задачей остается разработка диагностических и прогностических моделей сочетанного течения данной нозологии с различными заболеваниями, в частности с НС. Одним из подходов к изучению факторов риска НС является выделение фенотипических маркеров, тесно ассоциированных с генами. К ним относят уровни сывороточных липидов, мочевой кислоты, некоторых аминокислот, показатели коагулограммы, уровни гликозаминогликанов и оксипролина в моче, пальцевой фенотип, рост, физическую и психическую конституции. Если первые маркеры носят чаще всего экспериментальный интерес, то изучение конституционально-типологического фона имеет чисто практическое применение [62,68]. Программы по уменьшению влияния факторов риска на заболеваемость и смертность от НС, разработанные на основании эпидемиологических данных, часто оказываются малоэффективными.

С целью повышения их результативности предложено рассматривать факторы риска в каждом конкретном случае. Однако при оценке индивидуального риска НС по-прежнему используются нормы, полученные при популяционных исследованиях. В то же время популяционная норма, определяемая как диапазон колебаний системы показателей в данной популяции, вовсе не исключает многообразия индивидуальных норм, которые могут группироваться в типологические. Кроме того, эти показатели длительное время не пересматривались. Конституционально-клинические

связи диктуют необходимость разработки критериев предрасположенности к НС с учетом фенотипа конституции. Однако без знания закономерностей взаимоотношений в системе «фенотип без НС - фенотип больного с НС» решение этой проблемы невозможно. Точка отсчета при исследовании конституционально зависимых профилей НС - соматотип, который интегрирует многие другие проявления конституции. Кроме того, рассеивание морфометрических параметров значительно меньше, чем вариабельность биохимических показателей [67,86]. Все это позволяет использовать антропометрические критерии в качестве связующей основы для изучения других конституционально зависимых показателей. На основании выраженности региональных конституций (костномышечной и жировой) В. Г. Штефко, А. Д. Островский еще в 2018 г. выделяли четыре основных типа телосложения, тесно взаимосвязанных с развитием НС: астеноидный, торакальный, мускульный и дигестивный.

При дальнейшем анализе конституционально-метаболических ассоциаций у больных НС стали выделять два полярных фенотипа НС: с сохраненными конституционально-типологическими характеристиками липидного и гормонального спектров плазмы крови и с конституционально-инвертированными липидно-гормональными показателями. Первая модель НС наиболее типична для мужчин мускульного телосложения, вторая - астеноидного. Как следствие, у больных НС астеноидного соматотипа значения ряда биохимических показателей плазмы крови приближаются к тем, которые наблюдаются у здоровых лиц. В результате у больных НС нивелируются конституционально-типологические различия в содержании общего холестерина (ОХ), соотношении холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и ОХ. Установленный характер морфогормональных взаимосвязей дает основание считать, что у мужчин, конституция которых в классическом представлении имеет меньше таксономических связей с НС, генез заболевания ассоциирован с ускоренным старением [56,63]. Кроме того, можно предположить, что переход от здоровья к болезни у лиц,

конституционально более предрасположенных к НС, не сопровождается выраженными изменениями содержания липидов в плазме крови. Возможно, механизм развития НС у этих лиц связан не с изменением их концентраций, а с нарушением метаболизма на рецепторном уровне. Другим подходом к определению фенотипа пациента с НС является изучение дерматоглифических генотипических параметров - кожных узоров кистей и стоп, которые генетически детерминированы и не изменяются с рождения. В форме гребневых узоров и топографии на пальцах и ладонях содержится информация об особенностях генотипа индивида.

Как показали работы А. А. Подольской, А. С. Галявича и соавторов (2018), сложный механизм формирования клинического фенотипа НС, в частности инфаркта миокарда и стенокардии напряжения, обусловлен большим количеством различных генов, вовлеченных в генез НС. Однако роль генов, кодирующих ферменты антиоксидантной системы, при данной патологии недостаточно изучена, а результаты исследований, как правило, носят противоречивый характер. Таким образом, проблема клинического фенотипа пациента с НС находится в стадии разработки, и этот процесс далек от завершения. Как подчеркивал Е. И. Чазов (2017), существование противоположных профилей НС свидетельствует о бесперспективности поиска общих для всей популяции генетических маркеров НС, а успешная профилактика НС также невозможна на основе популяционно ориентированной модели генеза НС, требует разработки индивидуально ориентированного подхода [60,69].

§1.4 Роль поверхностного фенотипа лимфоцитов при нестабильной стенокардии и хронической обструктивной болезни легких.

Фенотип — видимые характеристики организма, обусловленные взаимодействием его генетической составляющей и факторов внешней среды. Фенотипизация в медицине — это оптимизация диагностики, лечения и профилактики (Ненашева Н.М. Фенотипы бронхиальной астмы и выбор терапии. Практике кардиологов и пульмонологов. 2017; (2): 2-11.). Как ХОБЛ,

так и НС присущи разные фенотипы, которые могут модифицироваться по мере увеличения длительности заболевания. У многих больных ХОБЛ характеризуется низким уровнем контроля течения заболевания, более высокой частотой обострений, сниженным ответом на ингаляционные глюкокортикостероиды, большей потребностью в препаратах неотложной помощи. При этом возникает необратимая бронхиальная обструкция, связанная с длительно существующим воспалением и ассоциированная со структурными изменениями бронхолёгочной системы, на основании чего выделяют фенотип тяжёлой ХОБЛ (нейтрофильная, курильщика). Фенотипирование ХОБЛ также имеет свою историю. Длительное время эту болезнь называли хроническим обструктивным бронхитом или эмфиземой лёгких — в зависимости от преобладания тех или иных симптомов. В последние десятилетия XX века учёные всего мира решили называть его везде одинаково — ХОБЛ [57,66] [Овчаренко С.И., Лещенко И.В. Хроническая обструктивная болезнь лёгких. М.: ГОЭТАР-Медиа. 2018]. В 2017 г была разработана программа глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики этого заболевания (GOLD — от англ. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease). Уже в первой редакции GOLD было выделено три основных фенотипа ХОБЛ: бронхитический, эмфизематозный, смешанный. В последующем были описаны другие фенотипы этого заболевания, отличающиеся выраженностью и характером воспаления, наличием сопутствующих заболеваний, ответом на терапию, вариабельностью бронхиальной обструкции. В 2017 г. был выделен фенотип сочетания НС и ХОБЛ, определено наличие ряда общих черт при различных механизмах развития данных заболеваний. [Белевский А.С., Княжеская Н.П. Сочетание хронической обструктивной болезни лёгких и нестабильной стенокардии — лечебные возможности]. Согласно определению, приведённому в GINA, ХОБЛ представляет собой гетерогенное заболевание, которое характеризуется наличием хронического воспаления дыхательных путей. Оно определяется по наличию в анамнезе таких симптомов, как свистящие хрипы, одышка,

вариабельное ограничение скорости воздушного потока на выдохе. [Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA), пересмотр 2017 г. Пер. с англ. под ред. А.С. Белевского. М.: Российское респираторное общество. 2017].

Для повышения эффективности дифференциальной диагностики между хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и нестабильной стенокардии (НС) было необходимо выявление новых биологических маркеров. Связи с чем в 2017 году было проведено исследование поверхностных маркеров лимфоцитов периферической крови в периферической крови лимфоцитов и мембранные иммуноглобулины mIgM и mIgG у больных ХОБЛ. Имеются существенные различия в изменениях поверхностного фенотипа лимфоцитов при данных заболеваниях. [Ненашева Н.М. Фенотипы бронхиальной астмы и выбор терапии. *Практ. пульмонолог.* 2017; (2): 2-11.]. Было предложено, что высокий цитотоксический потенциал иммунной системы является причиной развития большего повреждения легочной ткани, которое вызывает в дальнейшем пневмосклероз, эмфиземы легких и системные повреждения при ХОБЛ. Полученные разнонаправленные изменения в иммунном ответе у пациентов с НС и ХОБЛ позволяют лучше понять особенности хронического воспаления при этих нозологических формах. В данном исследовании были выявлены изменения в иммунной системе, развивающиеся при ХОБЛ и при НС, имеют ряд существенных различий. В свою очередь, высокая «выживаемость» цитотоксических лимфоцитов у больных ХОБЛ может быть объяснена снижением их апоптоза из-за низкой экспрессии [58,65].

Глава II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

§2.1. Клиническая характеристика пациентов

На базе Самаркандского филиала Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи (СФ РНЦЭМП) с 2020 по 2023 гг. было обследовано 102 пациентов с диагнозом ишемическая болезнь сердца (ИБС) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Средний возраст пациентов составил $64,8 \pm 12,96$ года. При распределении больных в зависимости от пола было выявлено что, мужчины составили 60 (58,8%) и женщины составили 42 (41,2%), (рис. 2.1).

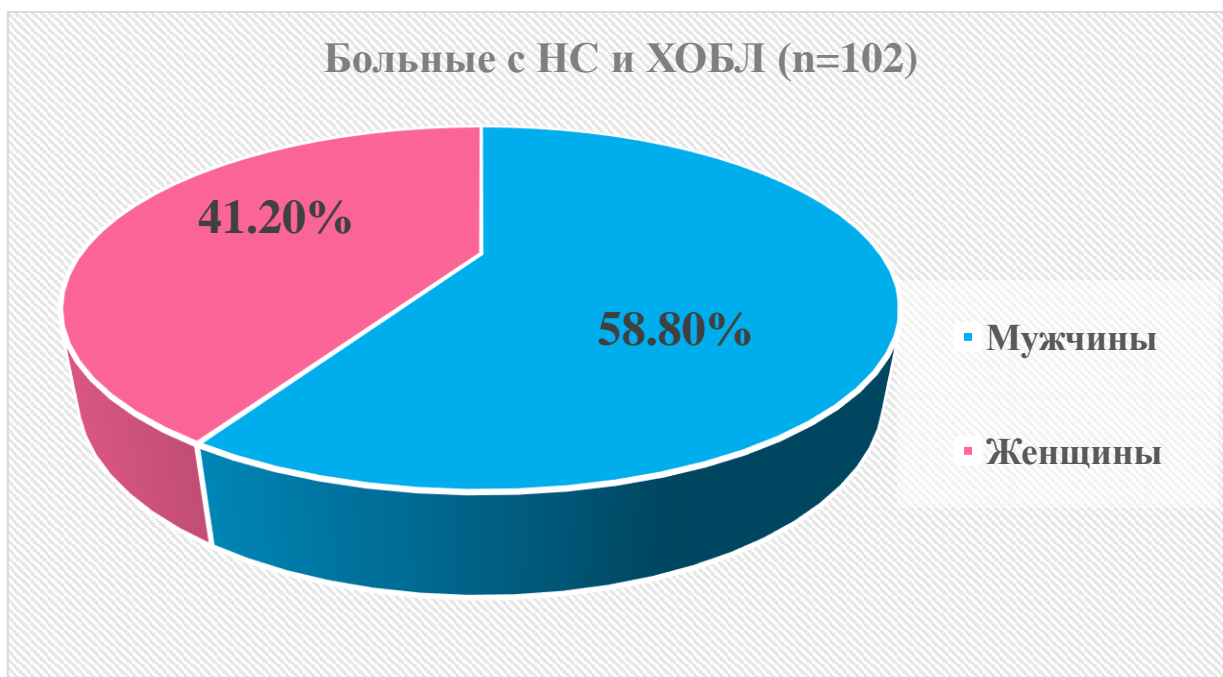


Рис.2.1.1. Распределение больных с ИС+ХОБЛ в зависимости от пола.

На начальном этапе исследования был проведен анализ дифференциальной диагностики сопутствующих патологий. Все больные в зависимости от клинического диагноза были разделены на 3 группы: в 1-ю группу вошли 32 (31,3%) больных с ХОБЛ из них мужчины составили 19(59,3%) и женщины 13(40,6%), 2-ю группу вошли 42 (41,1%) больных с ИС и ХОБЛ из них 28 (66,6%) мужчин и 14(33,3%) женщины и 3-ю группу вошли 28(27,4%) с ИС из них 15(53,5%)мужчины,13(46,2%) женщины соответственно. (рис.

2.2). Все пациенты дали свое письменное информированное согласие на включение в исследование.

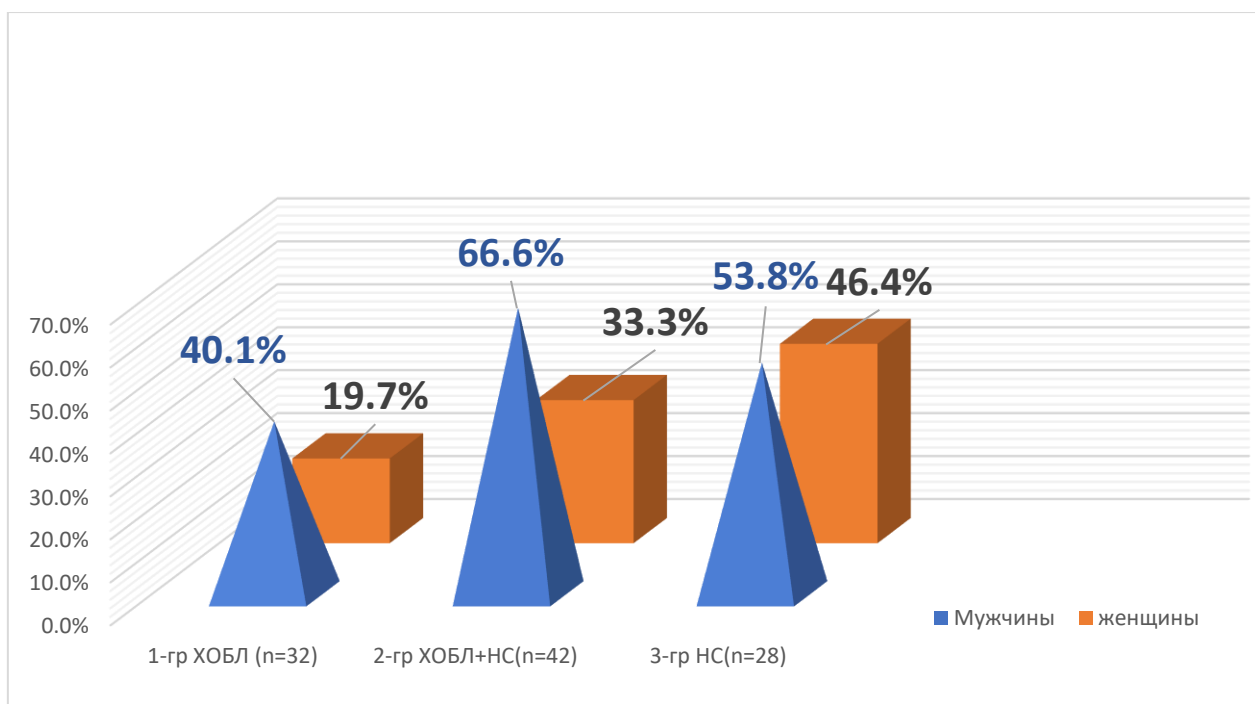


Рис.2.1.2. Распределение больных в зависимости от клинического диагноза и пола.

Критерии включения были следующими:

- Наличие установленного диагноза у пациентов ИБС
- Нестабильная стенокардия (НС).
- наличие ХОБЛ в анамнезе.

Критерии исключения были следующими:

- Отказ пациента от участия в исследовании;
- Беременность и период лактации;
- Тяжёлое и нестабильное состояние пациента, затрудняющее проведение анкетирования (по этическим соображениям);
- Острое нарушение мозгового кровообращения
- Острый или хронический психоз в анамнезе;
- Тяжелые и декомпенсированные заболевания других органов и систем; туберкулез любой локализации в активной стадии.

За всеми пациентами на протяжении всего исследования закреплялось право добровольно выйти из исследования по собственному желанию,

уведомив об этом исследователя в письменной или устной форме.

При проведении исследования особое внимание уделялось клиническому обследованию пациентов, которое в свою очередь включало в себя сбор жалоб, анамнеза, а также физикальное обследование.

При постановке диагноза нестабильная стенокардия напряжения использовалась классификация ИБС принятая на IV съезде кардиологов Республики Узбекистан (2019г), а также в соответствии с рекомендациями ESH/ESC (2019) и РКО/ВОЗ (2020). Диагноз постинфарктный кардиосклероз выставлялся на основании анамнестических данных, данных ЭКГ и Эхо КГ.

Основным симптомом нестабильной стенокардии становится интенсивная давящая боль за грудиной. Приступ может длиться 10-15 минут. Боль иррадирует в левую руку, плечо, лопатку, шею и челюсть. Прием пациентом нитроглицерина не позволяет полностью купировать симптоматику. С течением времени частота и интенсивность приступов увеличиваются. Жгучая острая боль может наступить больного как в состоянии покоя, так и после физической нагрузки. Симптомы, наиболее характерные для нестабильной формы стенокардии, появляются после поднятия по лестнице, курения, перенесенного потрясения, принятия спиртного, переедания. Душный воздух в помещении в том числе способен спровоцировать приступ стенокардии, но многие заболевшие также реагируют на холодную погоду. Давящие боли в области грудины с отдачей в одну или обе руки, челюсть, шейный отдел позвоночника.

При постановке диагноза ХОБЛ использовалась классификация Российское респираторное общества принятая на IV съезде кардиологов Республики Узбекистан (2019г), а также в соответствии с рекомендациями ESH/ESC (2019) и РКО/ВОЗ (2020).

Классификация ХОБЛ в последние годы строилась на показателях функционального состояния легких, базирующихся на постбронходилатационных значениях ОФВ1 и в ней выделялось 4 стадии

заболевания (I– IV). Она выглядит следующим образом

Таблица 2.1.1.

Классификация ХОБЛ по степени тяжести

Стадия ХОБЛ	Степень тяжести	ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	ОФВ ₁ ,%от должного
I	Легкая	<0,7(70%)	ОФВ ₁ ≥80% от должных величин Хронический кашель и продукция Мокроты обычно, но не всегда
II	Среднетяжелая	<0,7(70%)	50%≤ОФВ ₁ ≤80% от должных величин Хронический кашель и продукция Мокроты обычно, но не всегда
III	Тяжелая	<0,7(70%)	30%≤ОФВ ₁ <50% от должных величин <input type="checkbox"/> Хронический кашель и продукция Мокроты обычно, но не всегда
IV	Крайне тяжелая	<0,7(70%)	<input type="checkbox"/> ОФВ ₁ /ФЖЕЛ < 70 % ОФВ ₁ <30% или 50% от должных величин в сочетании с хронической дыхательной недостаточностью

В пересмотре документа GOLD в 2023 году была предложена новая классификация, основанная на интегральной оценке тяжести больных ХОБЛ

[13]. Она учитывает не только степень тяжести бронхиальной обструкции (степень нарушения бронхиальной проходимости) по результатам спирометрического исследования, но и клинические данные о пациенте: количество обострений ХОБЛ за год и выраженность клинических симптомов по результатам mMRC и теста САТ. Классификация ХОБЛ с учетом рекомендаций программы GOLD выглядит следующим образом

При изучение клинических и анамнестических данных больных были выявлены следующие данные.

Таблица 2.1.2.

Клинико-анамнестические данные больных

Показатель	ХОБЛ(n=32)	ХОБЛ+НС (n=42)	НС(n=28)	Достоверность
Возраст, годы (ДИ 95 %)	60±12,5	52±12,49	58±12,7	p1-3 < 0,05
Длительность ХОБЛ, годы (ДИ 95 %)	7,44±1,5	6,6±1,3		p1-3 < 0,05
Длительность НС, годы (ДИ 95 %)	-	5,8±1,7	7,1±1,4	p1-3 < 0,05
Стенокардия в анамнезе	0	18(42,8%)	28(100%)	p1-3 < 0,05
Стадии ХОБЛ (GOLD) I, n (%)	15(46,8%)	8(23,8%)	-	p1-3 < 0,05
GOLD II, n (%)	9 (28,1%)	6(14,2%)	-	p1-3 < 0,05
GOLD III, n (%)	6 (18,7%)	7(16,6%)	-	p1-3 < 0,05
GOLD IV, n (%)	2 (6,5%)	3(7,1%)	-	p1-3 < 0,05
Эмфизематозный	5(15,6%)	8(19,1%)		p1-3 < 0,05
Пневматозный	6(18,8%)	11(26,1%)		p1-3 < 0,05

Целью физикального обследования являлось исключение экстракардиальных причин боли, заболеваний сердца некоронарогенного происхождения, а также внесердечных причин, способствующих усилению

ишемии (например, анемия), выявление кардиальных причин, усиливающих или вызывающих ишемию миокарда. Электрокардиографическое исследование позволяло выявлять.

§ 2.2. Протокол и последовательность проведения исследования

Первые 24-48 часов всем больным с нестабильной стенокардией проводили лабораторные исследования, такие как общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимические исследования в крови. Больным с НС обеих групп в стационаре назначали стандартную базисную терапию, соблюдая «Рекомендации РКО от 2018 г. и Европейского общества кардиологов (пересмотр 2018 г.) по диагностике и лечению НС». Всем больным с нестабильной стенокардией назначали препараты из группы нитратов, антагонистов Ca^{+2} , иАПФ, антагонисты рецепторов АП, антиагреганты, статины. При выявлении ХОБЛ в сочетании со стандартной терапией назначали бронхолитическую терапию по общепринятому стандарту.

На момент обследования между данными группами статистически значимых различий по полу, возрасту, длительности НС, а также частоте встречаемости сопутствующей патологии и осложнений НС не отмечено ($p \geq 0,05$).

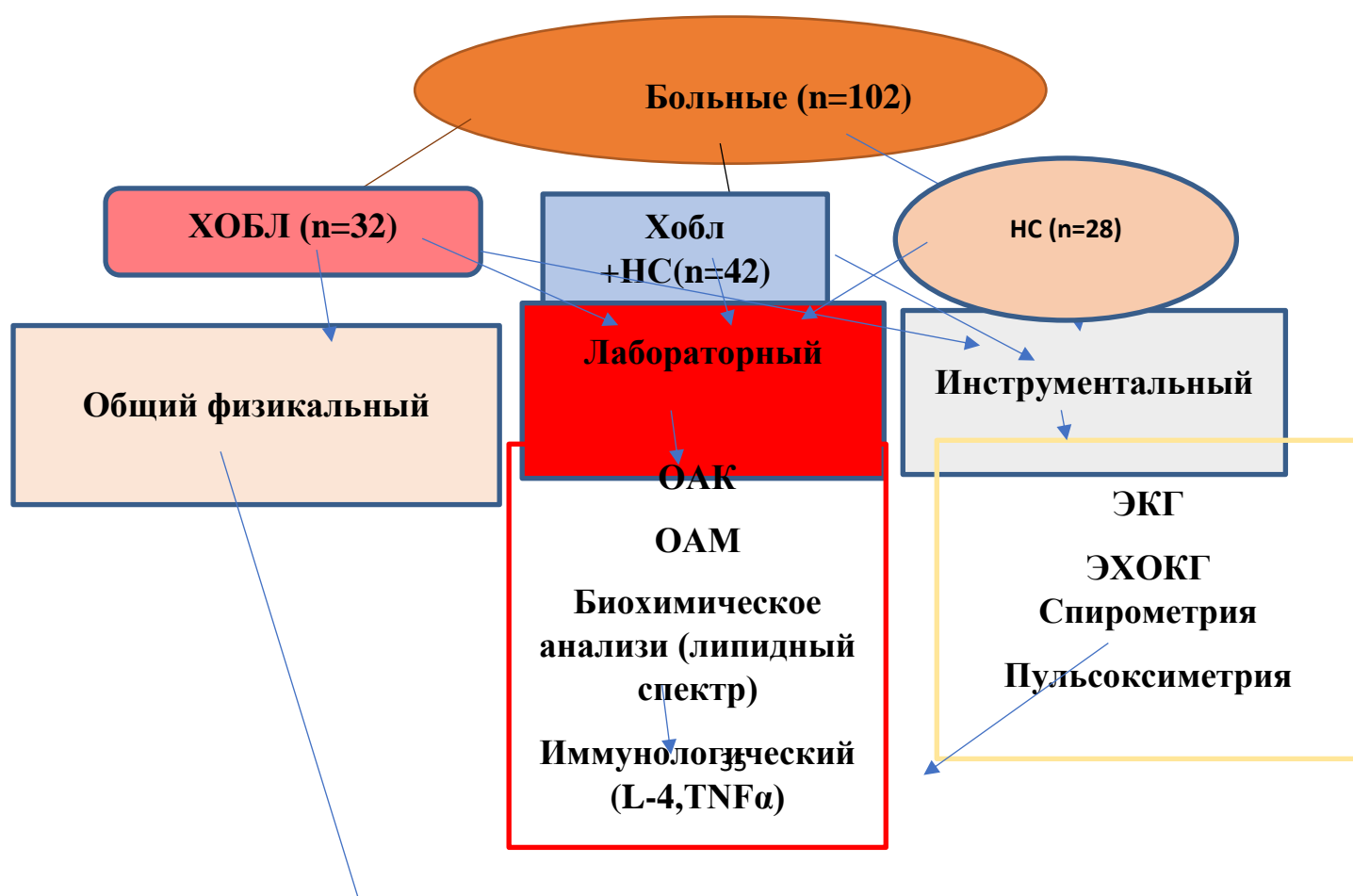




Рис.2.2.1. Дизайн исследования

§ 2.3. Методы исследования

Всем больным проводилось комплексное обследование в рамках которого было предусмотрено следующие исследования: Стандартное обследование больного включало: опрос (жалобы, анамнез), проведение физикальных методов, таких как антропометрия, осмотр, пальпация, перкуссия, аускультация.

Одышку у больных ХОБЛ оценивали по шкале Medical Research Council Dyspnea Scale (mMRC) – модификация шкалы Флетчера выраженность клинических симптомов – по САТ-тесту (COPD Assessment Test), рекомендованному GOLD.

Оценка качества жизни. Для определения адаптации больного к

болезни исследовался интегральный показатель «качество жизни». С этой целью у пациентов с ХОБЛ и сочетанием нестабильной стенокардии на фоне ХОБЛ применялся оценочный тест - САТ-тест (COPD Assessment Test). САТ-тест требует совсем немного времени для заполнения, что делает его удобным для повседневного использования в лечебной работе. Он позволяет оценить все основные аспекты влияния ХОБЛ на состояние здоровья.

Вопросник САТ состоит из восьми пар утверждений, которые противоположны относительно друг друга (Рисунок 2.3.1). Они охватывают такие аспекты как кашель, отделение мокроты, затруднение дыхания, одышка, ограничение активности, уверенность, сон и энергичность. Пациенту предлагалось отметить балл, который наиболее полно соответствует его ощущениям симптомов заболевания. Считается, что сумма набранных баллов от 0 до 10 означает незначительное влияние болезни на повседневную жизнь, от 11 до 20 - умеренное, от 21 до 30 - выраженное, от 31 до 40 - очень серьезное.

Таблица 2.3.1.

САТ Тест: ОПРОСНИК

Я никогда не кашляю	0-1-2-3-4-5	Я постоянно кашляю
У меня в легких совсем нет мокроты(слизи)	0-1-2-3-4-5	Мои легкие наполнены мокротой(слизью)
У меня совсем нет ощущения сдавления в грудной клетки	0-1-2-3-4-5	У меня очень сильное ощущение сдавления в грудной клетке
Когда я иду в гору или поднимаюсь вверх на один лестничный пролет, у меня нет одышки	0-1-2-3-4-5	Когда я иду в гору или поднимаюсь вверх на один лестничный пролет, у меня возникает сильная одышка

Моя повседневная деятельность в пределах дома не ограничена	0-1-2-3-4-5	Моя повседневная деятельность в пределах дома очень органичена
Несмотря на мое заболевание легких, я чувствую себя уверенно, когда выхожу из дома	0-1-2-3-4-5	Из-за моего заболевания легких я совсем не чувствую себя уверенно, когда выхожу из дома
Я сплю очень хорошо	0-1-2-3-4-5	Из-за моего заболевания легких я сплю очень плохо
У меня много энергии	0-1-2-3-4-5	У меня совсем нет энергии

Рассчитывали индекс курения:

$$ИК = \frac{\text{количество выкуриваемых сигарет в день} \times \text{Стаж курения (годы)}}{20}$$

Если ИК больше 10, то это является достоверным фактором риска развития ХОБЛ

Лабораторные методы исследования

Лабораторные методы исследования: включали общий анализ крови, общий анализ мочи, исследование мочи на микро альбуминурию, цитологическое исследование мокроты и посев на флору, биохимический анализ крови для определения креатинина, общего белка, калия, билирубина, ИЛ-1 β , ФНО- α , наличия С-реактивного белка (СРБ).

Уровень печёночных трансаминаз- АЛТ и АСТ в сыворотке крови определяли методом Райтмана-Френкеля на биохимическом автоматическом анализаторе.

Содержание креатинина в сыворотке крови определяли энзиматическим колориметрическим методом на биохимическом анализаторе. Содержание общего и прямого билирубина в сыворотке крови определяли на биохимическом анализаторе, методом Маллой-Эвелина.

Обнаружение бактериальной флоры в мокроте проводилась у больных в период обострения ХОБЛ с использованием микробиологических методов в соответствии со стандартом NCCLS-2000 и «Методическими рекомендациями по применению в лаборатории унифицированных микробиологических методов исследования». Исследованию подлежала утренняя мокрота. В случае отсутствия у больного спонтанно отделяемой мокроты, получали индуцированную мокроту, после ингаляции 5%-го раствора NaCl через небулайзер в течение 5-10 минут, которую в последующем и исследовали.

Инструментальные методы исследования

Исследование функции внешнего дыхания. Оценка функции внешнего дыхания (ФВД) проводилась на спироанализаторе ST-95 (Fucuda Sanguo, Япония). При проведении исследований функции внешнего дыхания учитывались следующие основные скоростные показатели: жизненная емкость легких - ЖЕЛ, объем форсированного выдоха за 1 сек. - ОФВ₁, индекс Тиффно - ОФВ₁/ЖЕЛ, пиковая скорость выдоха - ПСВ, максимальная объемная скорость на уровне 25%, 50% и 75% форсированной ЖЕЛ - МОС 25%, МОС 50%, МОС 75% соответственно.

Для оценки обратимости обструкции использовалась проба с ингаляционными бронходилататорами, проводимая согласно рекомендациям GOLD. В качестве бронходилатационного средства при проведении теста назначался ингаляционно β -2-агонист короткого действия (фенотерола гидробромида -400мкг) с измерением бронходилатационного ответа через 15 минут. Проба считалась положительной при увеличении показателя ОФВ₁ на 12% и более, либо его приросте на 200 мл и более.

Во избежание искажения результатов и для правильного выполнения

бронходилатационного теста за 12 часов до проведения процедуры отменялись все бронходилатирующие препараты.

Для определения пиковой объемной скорости форсированного выдоха нами был использован пикфлоуметр. Данный метод является важнейшим тестом для ХОБЛ, хроническим бронхитом и другими заболеваниями легких, требующими постоянного контроля за состоянием проходимости дыхательных путей. Это особенно важно в тех ситуациях, когда применение более сложных методов недоступно. Данный аппарат имеет 3 зоны: зеленая зона ($ПСВ \geq 80\%$), т.е. показатель нормы, желтая зона ($ПСВ = 80-60\%$), т.е. показатель тревоги и красная зона ($ПСВ \leq 60\%$), которая сообщает о критическом состоянии больных.

Пульсоксиметрия выполнялась с использованием пульсоксиметра («Nonin Medical, Ins», США).

Спирографию осуществляли на аппарате «Валента» (Санкт-Петербург, Россия). Полученные данные оценивали согласно рекомендациями Российского Респираторного общества [1, 2]. Регистрировали следующие объемные и скоростные показатели функции внешнего дыхания: жизненная емкость легких (ЖЕЛ), ОФВ₁, форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), максимальная объемная скорость на уровне 25%, 50%, 75% ФЖЕЛ (МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅), пиковая объемная скорость (ПОС), средняя объемная скорость в интервале от 25 до 75% ФЖЕЛ (СОС₂₅₋₇₅), рассчитывали отношение (ОФВ₁/ФЖЕЛ индекс Тиффно). Выше описанные измеряемые параметры представляли в виде процента от должных величин. Для проведения бронходилатационной пробы применяли ингаляционный бронходилататор сальбутамол – 400 мкг, при этом измеряли ОФВ₁ до ингаляции и через 15 минут после. Об обратимости обструкции свидетельствовало увеличение ОФВ₁ через 15 минут больше 12% от исходного [78].

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки включало рентгенографию легких в двух проекциях. В отдельных случаях с целью дифференциальной диагностики проводилась компьютерная томография легких.

§ 2.3.2. Проведение ЭКГ и Эхо КГ исследования

Инструментальное исследование включало в себя ЭКГ, ЭхоКГ, определение толщины комплекса интима-медиа сонных артерий, рентгенографию органов грудной клетки. Инструментальное исследование проводилось СФ РНЦЭМП в отделении экстренной терапии №2 и СФ РНПЦК в отделении реабилитации. У всех больных ЭКГ регистрировали в 12 стандартных отведениях на аппарате Fukuda FX-7102 (Китай). Анализировали следующие данные ЭКГ: наличие патологического зубца Q, регресса зубца R в отведениях V1- V4, элевации или депрессии сегмента ST, изменения зубца T, нарушении ритма и проводимости, полной блокады левой ножки пучка Гиса.

ЭхоКГ проводилось на аппарате Mindray в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации эхокардиографии в М-и В-режимах. В М- режиме измерения проводились через парастернальный доступ по оси ЛЖ в соответствии с рекомендациями Penn Convention Method. Изучили следующие параметры внутрисердечной гемодинамики: КДР и КСР ЛЖ, ТМЖП и ТЗСЛЖ в диастолу. КДО и КСО рассчитывались по формуле Teichholtz L. E. И соавт.:

$$V=D^3 \times 7/(2,4+D),$$

Где V – объём (КДО или КСО) ЛЖ,

D – размер ЛЖ (конечно-диастолический или конечно-систолический).

ФВ ЛЖ оценивали по формуле:

$$ФВ = (КДО-КСО)/КДО \times 100\%,$$

Где ФВ – фракция выброса, %;

КДО – конечно-диастолические объемы левого желудочка, мл;

КСО – конечно-систолические объёмы левого желудочка, мл.

Измерялись размеры корня Ао (в мм) и полостей сердца –ЛП (в мм).

ММЛЖ (в гр.) рассчитывалась по формуле Devereux R. В. et. al.:

$$\text{ММЛЖ} = 1,04 \times [(\text{КДР} + \text{ТМЖП} + \text{ТЗСЛЖ})^3 - \text{КДР}^3] - 13,6 \text{ (в граммах)},$$

где ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, гр;

КДР – конечно-диастолический размер левого желудочка, см;

ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, см;

ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, см.

Также констатировались наличие участков дискинезии и акинезии, гипертрофии миокарда, уплотнения МЖП, дисфункцию папиллярных мышц, пролабирование митрального клапана, наличие дополнительных хорд, тромбов в полости ЛЖ. Наличие ГЛЖ диагностировали при $\text{ММЛЖ} > 115 \text{ г/м}^2$ для мужчин и $> 95 \text{ г/м}^2$ для женщин [39,42,98].

§ 2.3.3. Методы определения концентрации цитокинов в сыворотке крови (на примере ИЛ-4)

Концентрацию цитокинов ИЛ-4 определяли иммуноферментным методом с использованием тест-систем Вектор-Бест (г. Новосибирск, Россия) проводили в клинике ООО “INNOVA”.

Принцип работы набора «ИФА-4ИЛ» основан на «сэндвич» -версии иммуноферментного анализа. В целях выполнения этого варианта были применены два моноклональных антитела с разной эпитопной спецификой к ИЛ-4. Один был иммобилизован в твердой фазе (на внутренней поверхности лунок), а другой был конъюгирован с пероксидазой. На первом этапе анализа ИЛ-4, присутствующий в калибровочных и тестовых образцах, связывается с иммобилизованными антителами на внутренней поверхности лунок. На втором этапе анализа иммобилизованный ИЛ-4 взаимодействует с конъюгатом вторичных антител - пероксидазой. Количество связанного конъюгата прямо пропорционально количеству ИЛ-4 в исследуемом образце.

Во время инкубации со консистенцией субстратов раствор в лунках окрашивается. Уровень цвета прямо пропорционален количеству прикрепленных меченых антител. После измерения оптической плотности раствора в лунках рассчитывается концентрация ИЛ-4 в образцах, определенная на основании калибровочной кривой.

Затем ячейки планшета промывают трижды, в каждую добавляют по 300 мл промывочного раствора и 3-5 раз промывают дистиллированной водой, затем планшет встряхивают над раковиной. Добавляют 200 мл раствора смеси субстрат-хромоген во все ячейки. Инкубируйте 20 минут при комнатной температуре в темноте.

Приостановить реакцию необходимо с добавлением 50 мл 1 N раствора серной кислоты. Показатели, которые определяют активность связанной пероксидазы, регистрируются при помощи автоматического фотометра для микропланшетов при длине волны 492 нм с нулевым поглощением, которые были установлены в лунках, где цитокин не находится в растворе.

§ 2.4. Статистическая обработка результатов исследования

Хранение и первичная обработка данных производились в базе данных Microsoft Excel 2018 с использованием программы Statistica 10. Данные выражены следующим образом: среднее значение (M) \pm стандартное отклонение (SD). Т-критерий Стьюдента (с параметрическим распределением) использовался для определения статистической значимости различий в непрерывных значениях в зависимости от типа распределения.

Оценивалась важность различий в групповых сравнениях; Достоверность различий в частоте распространения исследуемых свойств в группах определялась двусторонней версией точного критерия Фишера.

Достоверность (p) сравниваемых величин. Определяется по таблице факториалов с использованием критерия χ^2 , вычисляемого по формуле

Holdene: $\chi^2 = W y^2$ с учетом одной степени свободы – $df=1$, где после преобразования конечная формула приобретает следующий вид:

$$\chi^2 = \frac{\left[\frac{(a+0.5)x(d+0.5)^2}{(b+0.5)x(c+0.5)} \right]}{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}$$

Если хотя бы одна из величин a,b,c,d равна 1, то достоверность различий в частоте встречаемости генов и гаплотипов рассчитывается с помощью χ^2 с поправкой на Йейтса на непрерывность выборки:

$$\chi^2 = \frac{(axb + bxc)^2 \cdot xN}{(a+b)x(c+d)x(a+c)x(b+d)}$$

Значение χ^2 , которое превышает 3,841 (что соответствует $p < 0,05$), изучается как показатель достоверного различия между частотными характеристиками в сравниваемых группах.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

На базе Самаркандского Филиала Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи, в отделениях экстренной терапии №1 и 2 были исследованы 102 больных. В исследование были включены пациенты мужского и женского пола для исключения влияния прежде всего гормональных факторов на результаты обследований. Обоснованность данного подхода можно объяснить тем фактом, что в общей структуре пациентов, согласно данным GOLD (2019), преобладают мужчины, но в то же время нельзя отрицать факт роста заболеваемости ХОБЛ в женской популяции [75,88]. Кроме того, у женщин наблюдаются отличные от мужчин патофизиологические механизмы ответа мелких дыхательных путей на различные этиологические воздействия факторов риска, в частности табачного дыма [11]. Все пациенты были разделены на группы: 1-я группа, пациенты с ХОБЛ 31,3% (n=32); 2-я группа пациенты с изолированной НС 27,4% (n=28) и 3-я группа пациенты с сочетанной патологией ХОБЛ+НС 41,1% (n=42); (Рис.3.1).

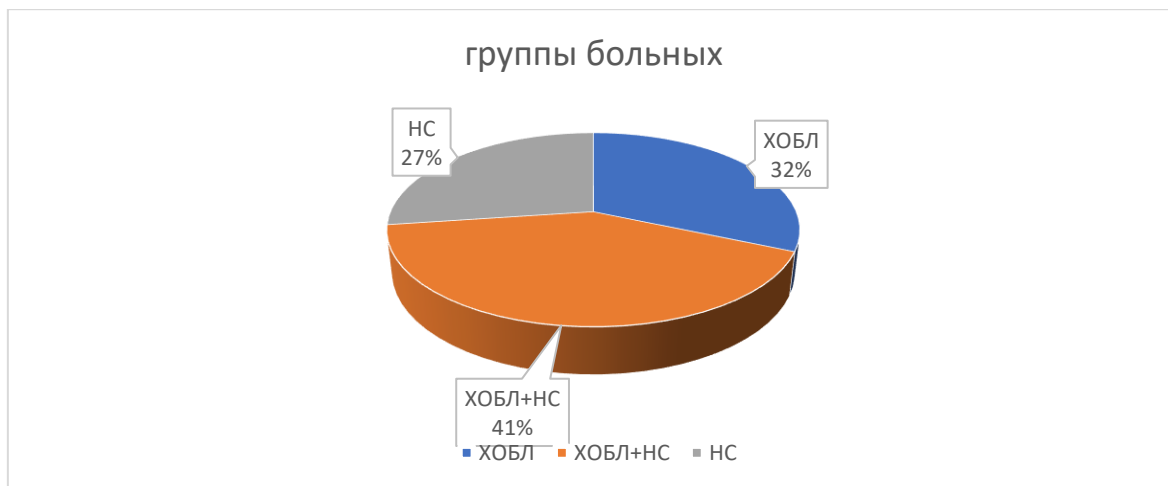


Рисунок 3.1.1. Распределение больных в зависимости от сопутствующей патологии

Некоторые показатели возраста имеют много уникальных значений. На их основе можно создать категориальные показатели.

Мы разделили возрастные показатели на 4 категории значений:

0 - если возраст < 55;

1 - если 55 < возраст < 60;

2 - если 60 < возраст < 65;

3 - если возраст > 65.

Данные представлены в таблице 3.1.1

Таблица 3.1.1.

Категориальные показатели возраста

Категории возраста	НС n = 28	ХОБЛ n = 32	ХОБЛ + НС n = 42
0. возраст < 55	7,1% (2)	12,5% (4)	16,7% (7)
1. 55 < возраст < 60;	17,8% (5)	28,1(9)	26,1% (11)
2. 60 < возраст < 65;	28,5% (8)	21,8% (7)	33,3% (14)
3. возраст > 65.	46,4% (13)	37,5% (12)	23,8% (10)

На таблице 3.1 видно, что, основное количество пациентов относится к возрастным категориям от 60 до 65 (28,4 %) и старше 65 (25,4%) лет. Возрастную категорию до 55 лет составили 13 пациентов (12,7%), от 55 до 60 лет - 25 (24,5%). При анализе возрастной структуры групп обращает на себя внимание, что распределение пациентов с изолированными ХОБЛ и НС достоверно не отличалось и имело близкие значения. В группе с сочетанным течением ХОБЛ и НС преобладают больные старших возрастных групп - более 65 лет (9,8 %) [70,85].

При проведении корреляционного анализа взаимосвязи наличия ишемической болезни сердца у пациентов с сочетанным течением ХОБЛ и ишемической болезни сердца и возраста пациентов коэффициент корреляции составил $r = 0,565$, т.е. корреляционная связь была средняя, при уровне значимости $p < 0,05$. Аналогичный анализ зависимости наличия ХОБЛ от возраста больных составил слабую корреляционную связь: $r = 0,338$; $p < 0,05$. В группе пациентов с сочетанным течением ХОБЛ и ИС: $r = 0,912$; $p < 0,05$ была выявлена сильная корреляционная связь. При учете влияния возраста на развитие заболевания в общей группе (без дифференциации по нозологии) коэффициент корреляции составил $r = 0,781$; $p < 0,05$.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о безусловной взаимосвязи возраста и клинических проявлений заболевания, прежде всего ИС и сочетанного течения ХОБЛ и ИС со средней (в случае ИС) и высокой (при ХОБЛ и ИС) корреляцией зависимости [64,89]. [Кроме того, полученные данные согласуются с эпидемиологическими показателями, характерными для развития этих нозологий [78].

Возраст считается независимым и неизменным фактор риска развития ХОБЛ и ИС. Учет этого показателя является обязательным при комплексной оценке характеристик показателей.

Был проанализирован анамнестический показатель длительности заболевания. Среди пациентов с ХОБЛ средняя продолжительность заболевания составила $7,44 \pm 1,5$ (95% ДИ; 6, 59–7,68) лет с момента появления первых симптомов.

В группе с сочетанным течением ХОБЛ и ИС, напротив, средняя продолжительность заболевания составила $6,6 \pm 1,3$ (ДИ 95%; 6,2–6,8) года, что статистически значимо отличало ее от таковой по сравнению с изолированной ХОБЛ.

Наличие сопутствующей патологии дыхательной системы также негативно влияет на среднюю продолжительность анамнеза ишемической болезни сердца. Пациенты с изолированной формой заболевания имели в среднем $7,8 \pm 1,7$ лет (95% ДИ; 7,3–8,1) лет истории болезни коронарных

артерий. В то же время у пациентов с ХОБЛ + НС этот показатель составил $7,1 \pm 1,4$ (ДИ 95%; 6,51-7,54) года, то есть на 7% меньше. В этом случае наблюдается тенденция к сокращению времени проявления клинических проявлений двух нозологий, хотя и без статистической значимости ($p > 0,05$). Выраженных корреляций между возрастом и длительностью заболевания не выявлено (таб.3.1.1.).[72,90,114].

Таким образом, на основании представленных данных видно, что сочетанный вариант течения данных нозологий достоверно уменьшает продолжительность анамнеза до появления первых симптомов. В сочетании с анализом возрастной и нозологической структуры видно, что коморбидное течение ХОБЛ и НС статистически достоверно влияет как на тяжесть заболевания, так и на сроки манифестации основных клинических проявлений.

Как видно по таблиц 3.1.1., группу пациентов с изолированной ХОБЛ составили больные с тяжелыми и крайне тяжелыми формами заболевания: со среднетяжелой стадией в группе наблюдения было 12 пациентов (37,5%), с тяжелой ХОБЛ – 13 (40,6 %), с GOLD IV – 7 больной (21,8%). В группе наблюдения с сочетанным течением ХОБЛ и НС наблюдалась примерно такая же структура распределения пациентов: средняя степень тяжести наблюдалась у 10 больных (23,8 %), тяжелая - у 11 (26,2 %), 7 (16,7 %) наблюдаемый имел крайне тяжелую ХОБЛ [73,95,112].

При исследовании функционального класса стенокардии было выявлено 64,2% II ФК, 71,4% III ФК и 21,4% с IV ФК среди больных с сочетанной патологией, тогда как среди больных с изолированной стенокардией 19,4% II ФК, 28,6% III ФК и 19,4% с IV ФК (Таб.3.1.1.).

Таким образом, в структуре обследуемых преобладали пациенты с III и IV ФК, что соответствует литературным данным[28].

При исследовании показателей САД было выявлено, что пациенты с коморбидной патологией имели хоть и не статистически не значимо, но снижение САД.

При исследовании степени одышки было выявлено, что среди больных сочетанной патологией степень одышки был равен $3,5 \pm 0,7$ балла, тогда как пациенты с изолированной ХОБЛ имели $3,02 \pm 0,4$ балла и пациенты с НС имели $2,3 \pm 0,5$ балла ($p < 0,05$). При изучении показателей сатурации было выявлено, что пациенты с сочетанной патологией имели статистически значимо сниженные показатели $91,1 \pm 16,2\%$, тогда как пациенты с изолированной ХОБЛ и НС имели $93,24 \pm 15,2\%$; $93,94 \pm 15,8\%$, соответственно [71,87,105]. Далее были изучены показатели ОФВ1, где также было выявлено статистически значимо сниженные показатели ОФВ1 среди больных с ХОБЛ+НС $40,8 \pm 4,8\%$, тогда как пациенты с ХОБЛ- $50,05 \pm 6,25\%$; НС- $86,32 \pm 7,3\%$.

Таким образом, можно сделать вывод, что сочетание различных механизмов воспаления в первую очередь оказывает патологическое влияние на систему кровообращения, а во-вторых, на систему дыхания.

Это утверждение согласуется с тем фактом, что ХОБЛ является системным заболеванием, при котором на ранних стадиях развивается генерализованная воспалительная реакция сосудов, в первую очередь влияя на сердечно-сосудистую систему. Этот факт находит отражение в прогнозе у пациентов с сочетанием ХОБЛ и НС: около половины всех смертей у пациентов с ХОБЛ связаны с имеющимися сердечно-сосудистыми заболеваниями [63], и именно ХОБЛ, независимо от других факторов риска, является основной вносит свой вклад в структуру смертности, увеличивая в 2-3 раза смертность от болезней сердца [47].

Этот факт необходимо учитывать при ведении пациентов с коморбидными ХОБЛ и НС, а также при разработке профилактических программ.

§3.2. Качества жизни больных нестабильной стенокардией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких

Разработаны многочисленные анкеты для оценки качества жизни пациентов с обструктивными изменениями, которые в нашем исследовании явились

основными патогенетическими причинами синдромного проявления нозологических форм заболевания: НС + ХОБЛ.

Показатель «качество жизни» был изучен для определения приспособляемости пациента к заболеванию. Для этого у пациентов с Нестабильной стенокардией, ХОБЛ и Нестабильная стенокардия на фоне ХОБЛ использовался оценочный тест - САТ-тест, результаты которого приведены ниже. (Табл. 3.2.1).

Показатели САТ теста у больных Нестабильная стенокардия, ХОБЛ и нестабильная стенокардия на фоне ХОБЛ

Таблица 3.2.1.

Параметры	I группа группа ХОБЛ	II группа ХОБЛ+НС	P ₃
Незначительное	6(18,7%)	8(19,4%)	>0,5
Умеренное	11(34,3%)	12(28,5%)	>0,1
Выраженное	10(31,2%)	15(35,7%)	>0,2
Очень серьезное	5(15,6%)	7(16,6%)	>0,2

Примечание: достоверность различий показателей между группами P₃ - группами больных ХОБЛ и НС+ХОБЛ.

Из 32 пациентов с ХОБЛ, у 6 (18,7%) больных влияние болезни на повседневную жизнь оказало незначительное влияние, у 11 (34,3%) больных умеренное, у 10(31,2%) больных выраженное и у 5 (15,6%) больных оказало очень серьезное влияние.

Из 42 пациентов с НС+ХОБЛ, у 8 (19,4%) больных влияние болезни на повседневную жизнь оказало незначительное влияние у 12 (28,5%) больных умеренное, у 15(35,7%) больных выраженное и у 7(16,6%) больных оказало очень серьезное влияние.

Анализ качества жизни с помощью САТ теста определил, что все показатели влияния болезни на повседневную жизнь у больных ХОБЛ были выше в сравнении с пациентами страдающих НС+ХОБЛ. Разница между группами

обследованных во всех разделах, кроме «умеренного» компонента, была статистически достоверна.

При сравнительном анализе проведения САТ-теста в группах пациентов ХОБЛ и НС+ХОБЛ, был обнаружен очень высокий общий балл $21,27 \pm 4,25$, указывающий на явное влияние ХОБЛ на качество жизни, но при изучении общего балла теста САТ среди пациентов с сочетанной патологией этот показатель был выше на $2,78 \pm 0,6$ балла, чем у пациентов с изолированной ХОБЛ и в среднем составил $24,05 \pm 4,81$, эта свидетельствует о том, что сочетанная патология оказала достаточно негативное влияние на жизнь пациентов [81,97,103].

По мере увеличения тяжести заболевания общее количество баллов, отражающих субъективные ощущения пациента, увеличивалось (кашель, чувство стеснения в груди, одышка при подъеме по лестнице, мокрота) ограниченная физическая активность в домашних условиях) и показали ухудшение качества жизни пациентов.

Таким образом, общий балл теста САТ в группе пациентов со средней степенью ХОБЛ составил $26,8 \pm 5,36$, тогда как в группе пациентов с тяжелой степенью ХОБЛ он был уже $31,7 \pm 6,3$ ($p < 0,05$). При подсчете результатов теста САТ среди пациентов с сочетанной патологией было обнаружено очень сильное влияние заболевания на качество жизни, а у пациентов со средней массой тела их оценка составила $28,7 \pm 5,74$, что было связано с изолированной ХОБЛ.

Все результаты теста САТ у пациентов с НС+ХОБЛ были значительно хуже, чем у пациентов с ХОБЛ, и разница была статистически значимой во всех случаях. Это говорит о том, что нозологическая форма заболевания оказывает существенное влияние на качество жизни пациентов, в связи с чем эта категория пациентов нуждается в разумной коррекции заболевания [83,96,104].

Таким образом, нами были изучены показатели качества жизни больных ХОБЛ и НС+ХОБЛ, где было выявлено, что пациенты имевшие сочетанное

течение имели относительно сниженные показатели качества жизни в отличие от пациентов имевших изолированную патологию.

Также при исследовании состояния самоконтроля приступов ХОБЛ было выявлена идентичная картина, т.е. пациенты с сочетанной патологией (НС+ХОБЛ) имели больше случаев с отсутствием контроля над приступами ХОБЛ, что свидетельствует о том, что при введении больных с сочетанной патологией необходимо более тщательно проводить диагностику и лечение для повышения качества жизни больных [93,100,113].

На таб.3.2.2. можно видеть что, показатели биохимических исследований между пациентами ХОБЛ,ХОБЛ+НС а также между сопоставимой группой больных со НС статистически незначимы, но необходимо подчеркнуть тот факт, что среди больных с НС уровень МК оказался выше на 104,5 мкмоль/л, чем у больных без ТДС.

После выявления повышенного уровня МК в крови у больных НС с ТДС мы решили изучить особенности липидного профиля крови у больных с нестабильной стенокардией, а также связи между уровнем МК и ТДС.

Таблица 3.2.2.

Показатели, характеризующие биохимические данные, у больных с Хобл, Хобл+НС и НС

Показатель	Пациенты с Хобл n=32	Пациенты с ХОБЛ+НС, n=42	Пациенты со НС n=28	P-value	
АСТ, мкат/л	35±0,04	30±0,04	38±0,03	>0,5	P1
				>0,5	P2
				>0,5	P3

АЛТ, мкат/л	46±0,05	29±0,05	35±0,06	>0,5 >0,5 >0,5	P1 P2 P3
Билирубин: - общий, мкмоль/л	13,2±0,8	20,7±0,8 [^]	18,4±1,1	>0,5 <0,05 >0,2	P1 P2 P3
Мочевина ммоль/л	7,2±0,4	7,8±0,4	6,5±0,4	>0,2 >0,1 >0,5	P1 P2 P3
Креатинин, ммоль/л	61±4,4	79±3,1	102±3,2	>0,5 >0,2 >0,5	P1 P2 P3
Общий белок г/л	74,5±4,8	78,3±4,6	70,8±3,1	>0,5 >0,5 >0,5	P1 P2 P3

Примечание: *[^]# - различия относительно данных сравниваемой группы значимы (* - P1 с чем <0,05, ** - P1<0,01, *** - P1<0,001, [^] - P2<0,05, ^{^^} - P2<0,01, ^{^^^} - P2<0,001, # - P3<0,05, ## - P3<0,01, ### - P3<0,001)

На таб.3.2.2. можно видеть что, показатели биохимических исследований между пациентами ХОБЛ между НС и без неё, а также между сопоставимой группой больных со НС статистически незначимы.

§3.3. Показатели липидного профиля у больных нестабильной стенокардии на фоне хронической обструктивной болезни легких

При изучении липидного спектра крови определяли содержание: ОХ, ТГ, ХС, ЛПВП, ХС ЛПОНП, ХС ЛПНП, КА. Забор крови осуществляли на следующий день после поступления пациентов в стационар в утренние часы, после 12- часового голодания, из локтевой вены, в горизонтальном положении больного. Определение липидов крови выполняли гомогенным

ферментативным колориметрическим методом на биохимическом анализаторе «Hitachi-902»

Концентрация ХС ЛПНП определялась по формуле Фридвальда:

$$\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХ} - \text{ХС ЛПВП} - \text{ТГ} / 5,$$

Где ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности (в мг/дл),

ОХ- общий холестерин,

ХС ЛПВП- холестерин липопротеидов высокой плотности,

ТГ-триглицериды.

Коэффициент атерогенности (КА) определяли по формуле:

$$\text{КА} = (\text{ОХ} - \text{ХС ЛПВП}) / (\text{ХС ЛПВП}),$$

Где КА – коэффициент атерогенности (в отн.ед),

ОХ-общий холестерин,

ХС ЛПВП –холестерин липопротеидов высокой плотности.

За норму ОХ принимали его содержание в сыворотке крови <180 мг/дл, ХС ЛПВП >40 мг/дл, ТГ<200 мг/д

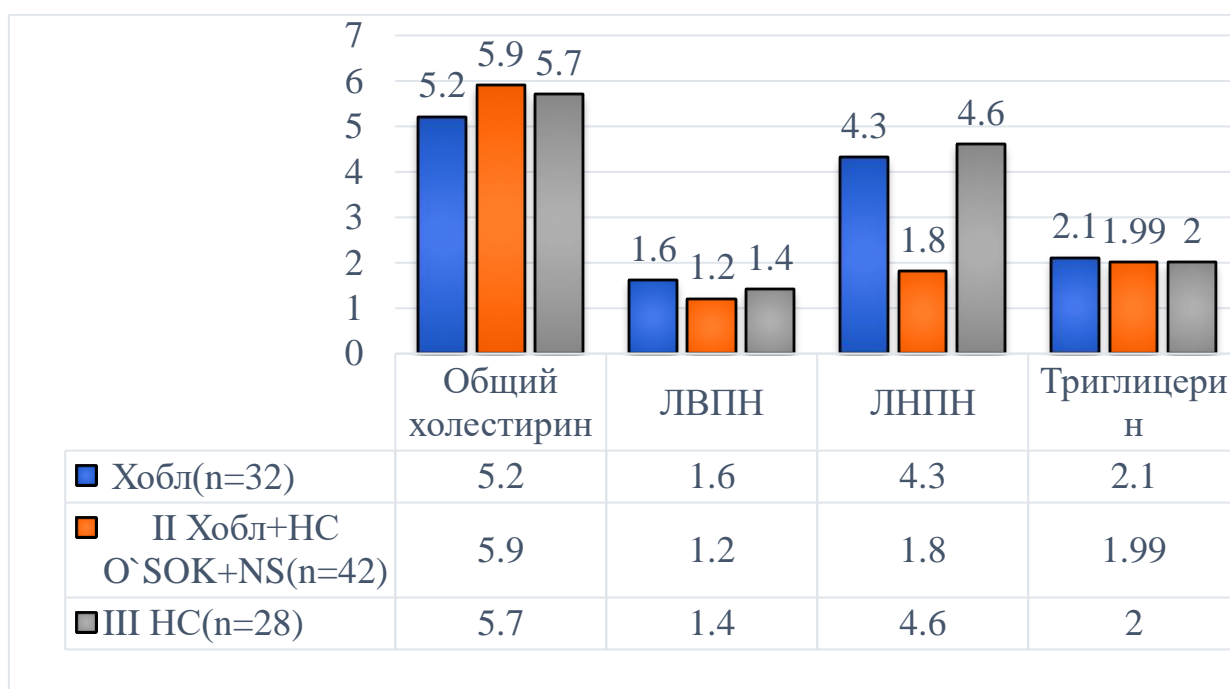


Рисунок 3.3.1. Показатели липидного спектра крови у больных ХОБЛ, НС и ХОБЛ с НС (Ме (Q25;Q75))

Больные ХОБЛ с НС по результатам анализа крови имели существенно более высокие показатели общего ХС, ХС ЛПНП и более низкие показатели ХС ЛПВП, чем больные изолированной ХОБЛ ($p < 0,001$) и изолированной ИБС ($p = 0,009$, $p = 0,002$, $p = 0,042$,) соответственно.

3.4 Анализ цитокинов у больных нестабильной стенокардией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких

Состояние иммунной реактивности организма играет важную роль в патогенезе как сердечной патологии, так и при воспалении дыхательных путей при хронических заболеваниях. Воспаление дыхательных путей - одно из главных патогенетических звеньев НС и ХОБЛ, осуществляемое при помощи цитокинов и остальных иммунокомпетентных клеток [99]. В этой связи нами были изучены показатели провоспалительных ($\text{TNF}\alpha$) и противовоспалительных (IL-4) цитокинов у больных НС, ХОБЛ и при их сочетании (Табл. 3.4.1).

Показатели цитокинов в крови и у больных НС, ХОБЛ и ХОБЛ+НС в

Таблица 3.4.1

Показатели	ХОБЛ (n=32)	НС+ХОБЛ (n=42)	НС (n=28)	P
IL-4 в крови (пг/мл)	31,5±1,8	42,1±2,4	66,1±5,2	<0,001
TNF- α в крови (пг/мл)	10,4±0,7	31,2±1,7	19,2±1,1	<0,001

Примечание: P_1 - достоверность различий показателей между группами больных НС и ХОБЛ, P_2 - группами больных НС и НС+ХОБЛ, и P_3 - группами больных ХОБЛ и НС+ХОБЛ. При исследовании интерлейкина – 4 (IL-4) была выявлена несколько другая картина. Пациенты с НС и НС+ХОБЛ имели статистически значимые высокие данные в отличие от больных ХОБЛ ($P < 0,001$).

При сравнении больных НС и НС+ХОБЛ было выявлено высокий показатель противовоспалительного интерлейкина-4 среди больных с

коморбидной патологией ($P < 0,001$). Таким образом, пациенты с коморбидной патологией в стадии обострения в отличие от пациентов НС и ХОБЛ имеют статистически высокие показатели [77,82,107].

При исследовании уровня цитокинов у пациентов НС и ХОБЛ (рис. 3.4.1) выявлен фактически однобокий характер изменений. По уровню продукции ИЛ-4 у пациентов с НС значительно превышали как в крови - $69,1 \pm 4,1$ пг/мл, так в конденсате выдыхаемого воздуха - $4,0 \pm 0,2$ пг/мл, в сравнении при ХОБЛ в крови составляло $31,5 \pm 1,8$ пг/мл и конденсате выдыхаемого воздуха $2,5 \pm 0,1$ пг/мл, при которых выявлены значимые различия ($P > 0,001$).

При сравнительной оценке ИЛ-4 в сыворотке крови у больных НС +ХОБЛ уровень продукции цитокинов был выше ($P < 0,001$) ($42,1 \pm 2,4$ пг/мл), чем у пациентов с ХОБЛ ($31,5 \pm 1,8$ пг/мл).

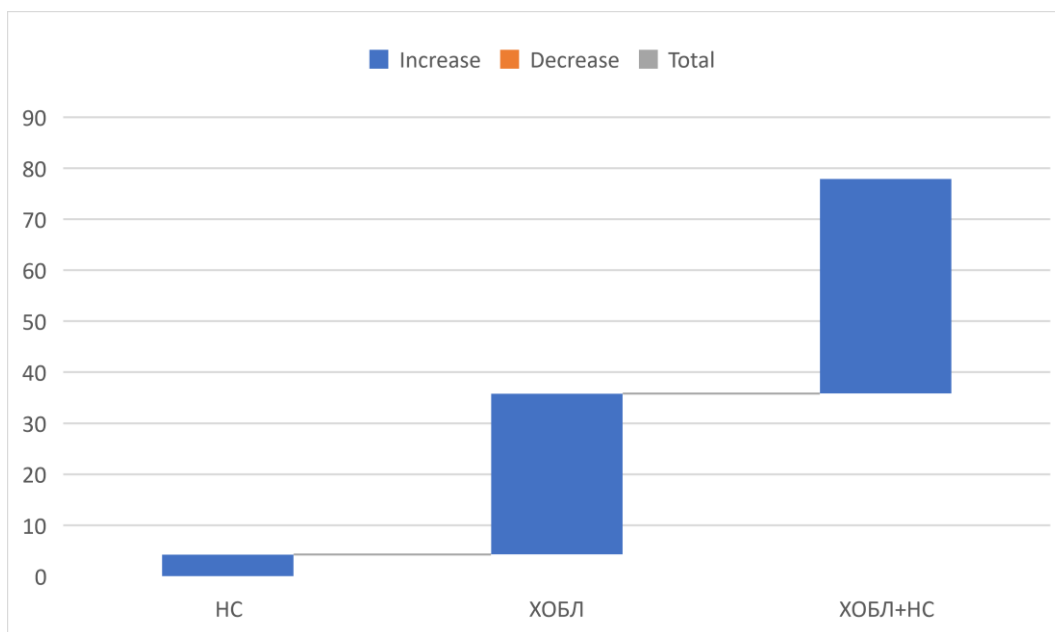


Рисунок 3.4.1. Уровень продукции ИЛ-4 у больных НС, ХОБЛ и НС+ХОБЛ в стадии обострения

Незначительное изменение продукции цитокинов ИЛ-4 у пациентов с ХОБЛ по сравнению с пациентами с НС, вероятно связано с тем, что эти типы цитокинов не играют ведущей роли в патогенезе воспаления ХОБЛ.

Однако при сравнительном анализе уровня цитокина ИЛ-4 у больных НС и НС+ХОБЛ, был выявлен разнонаправленный характер, так если содержание ИЛ-4 в крови имело достоверную разницу с преобладанием при НС.

Однако увеличение выработки ИЛ-4 в каждой группе пациентов можно объяснить активацией воспалительных процессов неспецифическими факторами и позволяет подтвердить, что ИЛ-4 является основным цитокином в развитии воспаления и это подтверждается исследованиями [79,94,102].

При сравнении больных НС и НС+ХОБЛ показатели TNF- α в крови был выше среди больных с коморбидной патологией, соответственно $19,2 \pm 1,1$; $31,2 \pm 1,7$ ($P < 0,001$).

Таким образом, в ходе изучения иммунологических показателей среди вышесказанных групп (НС, ХОБЛ, НС+ХОБЛ) было выявлено значительное повышение уровня фактора некроза опухоли TNF- α .

Таким образом, ИЛ-4, TNF- α играют важную роль в иммунопатогенезе заболеваний и существенно различаются по распределению продукции цитокинов при развитии НС, ХОБЛ и их сочетания.

3.5. КЛИНИКО-ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ В СОЧЕТАНИИ С ХОБЛ

Всем больным ХОБЛ, ХОБЛ+НС и НС было проведено электрокардиография (ЭКГ). По данным электрокардиографии у 15 (4,7%) пациентов I группы выявлена гипертрофия ПЖ, больных II группы у 18 (7,4%) больных гипертрофия ЛЖ и в III группы выявлена 15(6,7%) полная блокада правой ножки пучка Гиса и 13(5,3%) полная блокада левой ножки пучка Гиса. Это можно объяснить тем, что у лиц II группы имело сочетание двух конкурентно способных заболеваний, таких как ХОБЛ на фоне НС. [92,108,122].

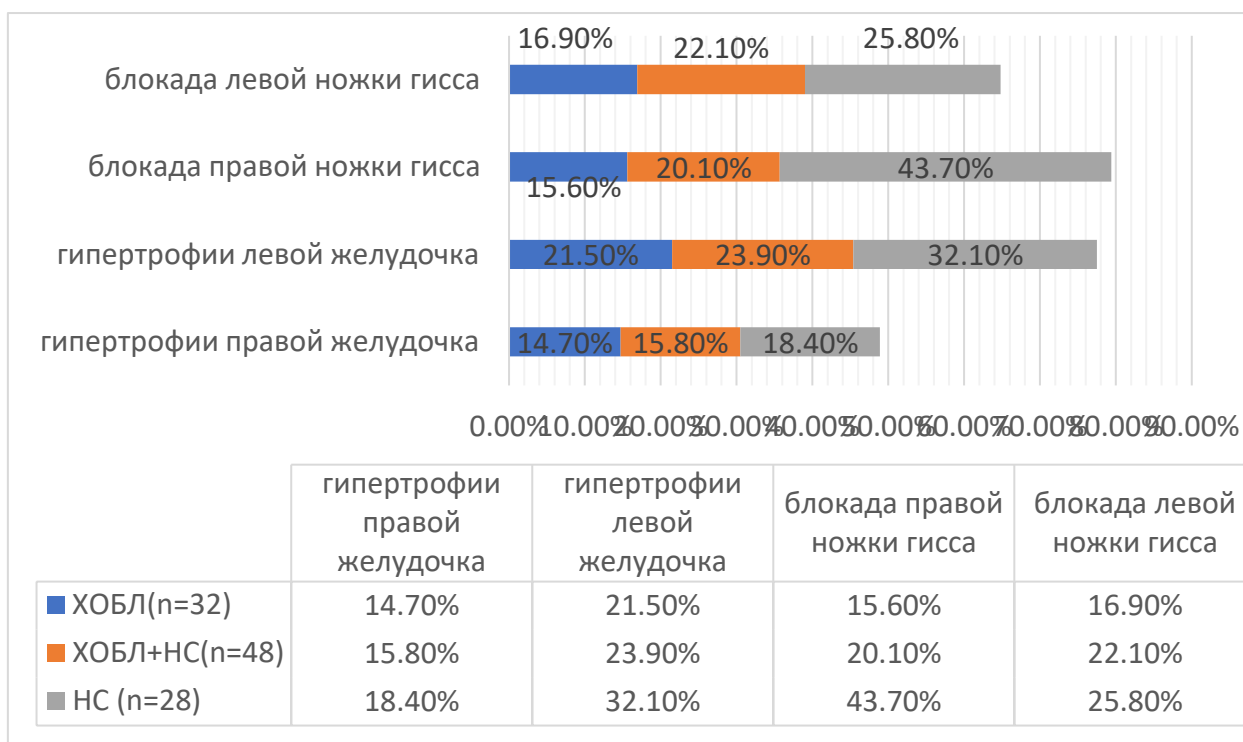


Рисунок 3.5.1. Данные электрокардиограммы

Результаты проведенного нами анализа показали, что у больных из группы изолированной ХОБЛ по данным суточного мониторирования ЭКГ наиболее часто регистрировался экстрасистолический синдром. У 39 больных (97,5%) была зафиксирована суправентрикулярная экстрасистолия (среднее количества за сутки - 48,5 (26,0;93,5)), у 21 больного (52,5%) – желудочковая (среднее количество за сутки – 1,5 (0;16,0)). У 5 больных (12,8%) имела место частая суправентрикулярная экстрасистолия, у 2 (9,5%) – частая желудочковая, у 10 (25,6%) – парная и групповая суправентрикулярная экстрасистолия. Пароксизмальная наджелудочковая тахикардия была выявлена у 2 (5,0%) пациентов.

Таблица 3.5.1.

Показатели ЭХОКГ и ЭКГ у больных с НС в зависимости от наличия или отсутствия ХОБЛ.

Показатель	1-я группа, Хобл n=32	2-я группа, ХОБЛ+НС n=42	3 группа НС n=28	P-value	
ФВ (%)	53,0±1,9	56,6±1,8	55,5±2,3	>0,5	P1
				>0,1	P2
				>0,2	P3
КДР (см)	4,9±0,2	5,6±0,3	6,8±0,2	>0,5	P1
				>0,5	P2
				>0,5	P3
КСР (см)	4,3±0,2	5,5±0,2	6,3±0,3	>0,5	P1
				>0,5	P2
				>0,5	P3
ЗСЛЖ (см)	1,29±0,09	2,28±0,08	3,24±0,09	>0,5	P1
				>0,5	P2
				>0,5	P3
МЖП (см)	1,28±0,08	2,25±0,09	4,17±0,08	>0,5	P1
				>0,5	P2
				>0,5	P3
ПЖ (см)	2,75±0,18	3,75±0,17	5,73±0,19	>0,5	P1
				>0,5	P2
				>0,5	P3
ЛП (см)	2,49±0,17	3,64±0,21	4,43±0,20	>0,5	P1
				>0,5	P2
				>0,5	P3
Аорта (см)	3,07±0,13	3,07±0,15	4,09±0,12	>0,5	P1
				>0,5	P2
				>0,5	P3
Депрессия сегмента ST (%)		34,3±1,6	70,4±2,	<0,001	P1

Инверсия зубца Т (%)		30,1±1,3#	34,3±1,4	<0,001	P1
				<0,001	P2
				<0,05	P3

При проведении холтеровского мониторирования ЭКГ все пациенты выполняли 3 пробы с физической нагрузкой в виде подъёма по лестнице. Положительная проба зарегистрирована у 78% больных III группы, имеющих сопутствующую ишемическую болезнь сердца ($p>0,05$). У больных с ХОБЛ сочетанной с ИБС определялось более выраженное нарушение бронхиальной проходимости, гипервоздушность, снижение жизненной ёмкости лёгких, в том числе форсированной, а также диффузионной способности лёгких.

При проведении ЭхоКГ среди трех групп больных достоверных значений в показателях ФВ, КДР, КСР не было выявлено. У пациентов с изолированной ХОБЛ и сочетанной с ИБС отмечается появление ЭхоКГ-признаков ремоделирования правых отделов сердца в виде утолщения передней стенки правого желудочка (8,3% против 16,3%), увеличение удельного веса лёгочной гипертензии (21,0% против 81,4%), а также нарушение диастолической функции правого желудочка (33,3% против 90,6%) [101,124,138] Полученные нами данные свидетельствуют о том, что систолическое давление в лёгочной артерии (СДЛА) больных III группы достоверно превышало СДЛА пациентов II группы ($p_{1-2}\leq 0,05$). Средняя величина САД легочной артерии лиц третьей группы была на уровне $33,29\pm 0,77$ мм рт. ст., II группы – $27,15\pm 1,10$ мм рт. ст. ($p<0,001$).

У пациентов с ХОБЛ в сочетании с ИБС в 25% случаев выявлено наличие дилатации левого предсердия и в 15,6% – дилатации левого желудочка, что косвенно свидетельствует о повышении давления наполнения и снижении функции левого желудочка. Признаки диастолической дисфункции левого желудочка отмечены у 52,2% пациентов с изолированной ХОБЛ и у 69,7% больных ХОБЛ сочетанной с ИБС [91,78,106].

Таким образом, у больных ХОБЛ сочетанной с ИБС усугубляется выраженность клинической симптоматики и степень выраженности дыхательной недостаточности. Суточное мониторирование ЭКГ дало возможность выявить нарушения ритма высоких степеней градаций. У пациентов III группы, при проведении суточного мониторирования ЭКГ, диагностированы ишемические изменения, появление ЭхоКГ-признаков ремоделирования правых отделов сердца в виде утолщения передней стенки правого желудочка, дилатации полости правого желудочка и нарушение диастолической функции правого желудочка.[109,111,140]

Значение коэффициента корреляции Gamma у больных ХОБЛ в сочетании с ИС между иммуноглобулин G-позитивностью к *Chlamydomphila pneumonia* и уровнями ФНО- α активностью каталазы и МДА составило 0,50 ($p < 0,05$), 0,51 ($p < 0,05$), -0,47 ($p < 0,05$), 0,53 ($p < 0,05$), соответственно.

По данным суточного мониторирования ЭКГ у больных с коморбидной патологией отмечена статистически значимая большая величина средней продолжительность депрессии сегмента ST и смещения сегмента ST ниже изолинии по сравнению с больными изолированной ИБС ($p = 0,046$ и $p = 0,037$). При комор-бидной патологии также статистически значимо чаще регистрировались эпизоды без болевой ишемии миокарда по сравнению с больными изолированной ИБС ($p = 0,048$).

Таблица 3.5.2.

Характеристика изменений сегмента ST по данным суточного мониторирования ЭКГ у обследованных больных

Признак	Больные изолированной ХОБЛ, n=32	Больные изолированной ХОБЛ с ИС, n=42	Больные с сочетаниям ИС, n=28	Уровень значимости, p

Частота эпизодов депрессии сегмента ST (Me (Q25; Q75))	2,0 (2,0;3,0)	4,0(3,0;4,0)	3,0 (2,0;3,0)	0,778
Количество эпизодов без болевой ишемии миокарда, абс, число больных/%	3 (10,0%)	6(18,7%)	13 (36,1%)	0,048
Средняя продолжительность эпизодов депрессии сегмента ST, мин (Me (Q25;Q75))	7,5 (6,0;12,0)	8,6(7,0;14,0)	11,5 (8,0;18,0)	0,046
Средняя величина смещение сегмента ST ниже изолинии, мм. (Me (Q25;Q75))	2,0 (2,0;3,0)	4,0(4,0;5,0)	3,0 (2,5;3,0)	0,037

В группе больных ХОБЛ с НС установлено наличие статистически значимой корреляционной связи между величиной депрессии сегмента ST и уровнем МДА в крови ($r = 0,38$, $p = 0,021$), активностью каталазы ($r = -0,41$, $p = 0,012$), значениями SDNNi ($r = -0,37$, $p = 0,025$), ФВ ЛЖ ($r = 0,36$, $p = 0,020$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) представляет собой глобальную проблему здравоохранения с высокими социальными и экономическими издержками. Сопутствующие хронические заболевания сердца часто встречаются у пациентов с ХОБЛ, вероятно, из-за общих факторов риска (например, старение, сигаретный дым, малоподвижность, персистирующее слабовыраженное легочное и системное воспаление) и увеличивают общую заболеваемость и смертность пациентов с ХОБЛ. Распространенность и частота сопутствующих сердечных заболеваний выше у пациентов с ХОБЛ, чем у соответствующих контрольных субъектов, хотя оценки распространенности сильно различаются. Кроме того, болезни сердца вносят свой вклад в тяжесть течения заболевания у больных ХОБЛ, являясь частой причиной госпитализации и частой причиной смерти. Дифференциальный диагноз может быть затруднен, особенно у пожилых и курящих пациентов, жалующихся на неспецифические симптомы, такие как одышка и утомляемость. Терапевтическое лечение пациентов с сопутствующими сердечными и легочными заболеваниями может быть столь же сложным: бронходилататоры могут иметь побочные эффекты со стороны сердца, и, наоборот, некоторые кардиологические препараты следует использовать с осторожностью у пациентов с заболеваниями легких.

Терапевтическое лечение пациентов с сопутствующими сердечными и легочными заболеваниями может быть столь же сложным: бронходилататоры могут иметь побочные эффекты со стороны сердца, и, наоборот, некоторые кардиологические препараты следует использовать с осторожностью у пациентов с заболеваниями легких. В целом исследований, анализирующих особенности пациентов с ИБС и ХОБЛ по сравнению с только ИС, немного.

Пациенты с обоими нарушениями имеют плохие прогностические признаки, такие как пожилой возраст, более высокая распространенность предшествующего ИМ и большее количество пораженных атеросклерозом сосудов коронарных артерий.

Пациенты с НС и ограничением скорости воздушного потока имеют больше респираторных симптомов и повышенный ИМТ-индекс обструкции-одышки, шкалу оценки систематического коронарного риска и шкалу риска Framingham по сравнению с пациентами только с НС. Интересно, что наряду с более высокой сердечно-сосудистой смертностью больные ХОБЛ с НС имеют повышенный риск развития СН. В общей популяции атипичные проявления ИБС (т. е. отсутствие болей в груди и неболевые симптомы, такие как тошнота, слабость, потливость и одышка) чаще встречаются у женщин, лиц с диабетом или пожилых людей. Однако сопутствующая ХОБЛ не коррелирует с более высокими показателями атипичных проявлений. Ещё раз повторим, что пациенты с ХОБЛ с сопутствующей НС по сравнению с контрольной группой чаще являются пожилыми, мужчинами, курильщиками и имеют значительно худшее состояние здоровья, с меньшей переносимостью физических нагрузок, большей одышкой и более длительным временем восстановления во время эпизодов обострений. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний составляет большую долю смертности от всех причин у пациентов с ХОБЛ, по оценкам, от 20 до 30% от общего числа смертей. Как и при НС, у пациентов с острым заболеванием могут проявляться оба заболевания, а острые коронарные события могут быть связаны с обострением ХОБЛ.

Интересно, что наличие ХОБЛ, по-видимому, препятствует распознаванию НС и задержке в постановке диагноза: пациенты с ХОБЛ с большей вероятностью получают первоначальный диагноз, отличный от определенного ИМпST, несмотря на острое коронарное событие и окончательный диагноз ИМпST, чем пациенты без ХОБЛ[126]. Ближайшие и отдаленные исходы у пациентов с острой НС и ХОБЛ хуже (например, осложненное госпитальное течение, более высокая госпитальная смертность, более высокая частота повторных госпитализаций и ухудшение общего состояния здоровья).

Для выявления ХОБЛ у пациентов с известной НС требуется спирометрия для выявления наличия ограничения скорости воздушного потока.

Следует избегать спирометрии при нестабильном сердечно-сосудистом статусе: через 1 неделю после НС состояние большинства пациентов считается стабильным, но лучше подождать 1 месяц. Несмотря на такой достаточно простой подход, ХОБЛ недостаточно диагностируется и недостаточно лечится у больных с установленной ИБС.

С другой стороны, выявление ИМ и НС у больных ХОБЛ может быть затруднено. В стабильных условиях НС обычно можно заподозрить на основании анамнеза пациента, факторов риска и симптомов. У пациентов со стабильной ХОБЛ сообщалось о слегка повышенных уровнях Тропонина, что коррелировало с системным воспалением и перегрузкой правого желудочка. Точно так же ишемические изменения ЭКГ часто встречаются у пациентов со стабильной ХОБЛ и связаны с более плохим клиническим исходом. Эти результаты следует оценивать на индивидуальной основе: инструменты стратификации клинического риска, неинвазивная визуализация, нагрузочные тесты и, по показаниям, катетеризацию сердца, чтобы убедиться, что пациенты с ХОБЛ получают соответствующую терапию. Дифференциальный диагноз становится более сложным у госпитализированных пациентов с ХОБЛ, так как сердечные биомаркеры и изменения ЭКГ, основные инструменты для диагностики НС, часто повышены. Таким образом, повседневный вопрос заключается в том, следует ли интерпретировать такие находки как связанные с коронарными заболеваниями, как несоответствие повреждения миокарда или как неспецифические находки. Согласно опубликованным данным, примерно 1 из 12 пациентов с тяжелым/очень тяжелым ограничением скорости воздушного потока соответствует критериям. Более того, имеющиеся данные ясно указывают на то, что повышение сердечного тропонина во время ХОБЛ является независимым прогностическим маркером смертности от всех причин. Эти данные свидетельствуют о том, что эпизоды обострения могут быть связаны с определенной степенью повреждения миокарда, что, в свою очередь, может способствовать будущим сердечным событиям.

Однако, связано ли это повреждение с несоответствием спроса и предложения у пациента с острым респираторным заболеванием или с первичным коронарным событием, является открытым вопросом, на который следует отвечать индивидуально в каждом случае.

Наконец, существуют разногласия по поводу того, увеличивается ли риск НС с тяжестью ХОБЛ, поскольку существует огромная неоднородность сердечно-сосудистого риска внутри каждой спирометрической степени GOLD. Например, предыдущие крупные эпидемиологические исследования в общей популяции задокументировали обратную связь между тяжестью ограничения воздушного потока и частотой НС/смертью от ИБС. Небольшие исследования у пациентов с ХОБЛ продемонстрировали аналогичную корреляцию с увеличением тяжести коронарного атеросклероза с увеличением тяжести ограничения воздушного потока. Однако другие авторы не смогли найти связи между распространенностью НС и тяжестью ХОБЛ. Точно так же коронарный атеросклероз и кальцификация выше у пациентов с ХОБЛ, чем у пациентов без ХОБЛ, но без существенных различий между группами GOLD прогнозируемого ОФВ₁. Однако при ХОБЛ, как и в общей популяции, глобальные показатели сердечно-сосудистого риска полезны для оценки риска сердечно-сосудистых событий и смерти у пациентов с ХОБЛ.

В нашем исследовании полученные результаты свидетельствуют о безусловной взаимосвязи возраста и клинических проявлений заболевания, прежде всего НС и сочетанного течения ХОБЛ и НС со средней (в случае НС) и высокой (при ХОБЛ и НС) корреляционной зависимостью. Кроме того, полученные данные согласуются с эпидемиологическими показателями, характерными для развития этих нозологий. Был проанализирован анамнестический показатель длительности заболевания. Среди пациентов с ХОБЛ средняя продолжительность заболевания составила $7,44 \pm 1,5$ (95% ДИ; 6, 59–7,68) лет с момента появления первых симптомов.

В группе с сочетанным течением ХОБЛ и НС, напротив, средняя продолжительность заболевания составила $6,6 \pm 1,3$ (ДИ 95%; 6,2–6,8) года, что

статистически значимо отличало ее от таковой по сравнению с изолированной ХОБЛ.

При исследовании степени одышки было выявлено, что среди больных сочетанной патологией степень одышки был равен $3,5 \pm 0,7$ балла, тогда как пациенты с изолированной ХОБЛ имели $3,02 \pm 0,4$ балла и пациенты с НС имели $2,3 \pm 0,5$ балла ($p < 0,05$). При изучении показателей сатурации было выявлено, что пациенты с сочетанной патологией имели статистически значимо сниженные показатели $91,1 \pm 16,2\%$, тогда как пациенты с изолированной ХОБЛ и НС имели $93,24 \pm 15,2\%$; $93,94 \pm 15,8\%$, соответственно. Далее были изучены показатели ОФВ₁, где также было выявлено статистически значимо сниженные показатели ОФВ₁ среди больных с ХОБЛ+НС $40,8 \pm 4,8\%$, тогда как пациенты с ХОБЛ- $50,05 \pm 6,25\%$; НС- $86,32 \pm 7,3\%$. Таким образом, можно сделать вывод, что сочетание различных механизмов воспаления в первую очередь оказывает патологическое влияние на систему кровообращения, а во-вторых, на систему дыхания. Это утверждение согласуется с тем фактом, что ХОБЛ является системным заболеванием, при котором на ранних стадиях развивается генерализованная воспалительная реакция сосудов, в первую очередь влияя на сердечно-сосудистую систему. Этот факт находит отражение в прогнозе у пациентов с сочетанием ХОБЛ и НС: около половины всех смертей у пациентов с ХОБЛ связаны с имеющимися сердечно-сосудистыми заболеваниями, и именно ХОБЛ, независимо от других факторов риска, является основной вносит свой вклад в структуру смертности, увеличивая в 2-3 раза смертность от болезней сердца. Этот факт необходимо учитывать при ведении пациентов с коморбидными ХОБЛ и НС, а также при разработке профилактических программ. Наличие сопутствующей патологии дыхательной системы также негативно влияет на среднюю продолжительность анамнеза ишемической болезни сердца. Пациенты с изолированной формой заболевания имели в среднем $7,8 \pm 1,7$ лет (95% ДИ; 7,3-8,1) лет истории болезни коронарных артерий.

В то же время у пациентов с ХОБЛ + ИБС этот показатель составил $7,1 \pm 1,4$ (ДИ 95%; 6,51-7,54) года, то есть на 7% меньше. В этом случае наблюдается тенденция к сокращению времени проявления клинических проявлений двух нозологий, хотя и без статистической значимости ($p > 0,05$). Выраженных корреляций между возрастом и длительностью заболевания не выявлено. Суть в том, что, поскольку ИБС имеет относительно высокую распространенность у пациентов с ХОБЛ (и наоборот), клиницисты должны активно искать кардиальные факторы риска. Что касается СН, то ИБС и ХОБЛ могут иметь общие черты (например, одышка, снижение толерантности к физической нагрузке). Однако есть существенное различие: хотя СН и ХОБЛ имеют один и тот же кардинальный симптом (т. е. одышку), основным симптомом ИБС является стенокардия/боль в груди, что не так часто встречается при ХОБЛ. Это важное клиническое различие в сочетании с четко определенными диагностическими критериями и диагностическими тестами должно направить клинициста на правильный диагноз.

Опубликованные данные указывают на то, что пациенты с ХОБЛ подвержены повышенному риску развития ИБС, СН и ФП и наоборот. Эта корреляция имеет важное клиническое значение, поскольку мультиморбидность может представлять собой диагностическую и терапевтическую проблему. Вопрос о том, является ли совпадение между ХОБЛ и сердечными заболеваниями причинным (например, измененная воспалительная реакция, вызывающая и то и другое) или просто результатом курения и других общих факторов риска, остается предметом дискуссий. Однако это сложные и многофакторные хронические заболевания, и маловероятно, что они подходят всем. Скорее всего, существуют группы лиц, которые имеют предрасположенность к развитию сердечных и легочных заболеваний и, вероятно, имеют общий неблагоприятный прогноз.

На сегодняшний день вялотекущая персистирующая системная воспалительная реакция, по-видимому, является важным триггером такой предрасположенности. В идеале, в ближайшем будущем общие

этиологические механизмы будут описаны более четко, и можно будет точно определить, какие пациенты с ХОБЛ имеют более высокий риск развития сопутствующих сердечных заболеваний, что позволит адаптировать терапевтические подходы к риску каждого пациента. Таким образом, как кардиологам, так и пульмонологам необходимо выходить за рамки своей специфической области, поскольку современный пациент часто является сложным пациентом с мультиморбидным состоянием.

Иммунные клетки, участвующие в развитии и прогрессировании ХОБЛ, описаны в нескольких превосходных обзорах. Врожденные иммунные клетки, такие как эпителиальные клетки и макрофаги, активируются сигаретным дымом прямо или косвенно через патоген-ассоциированные молекулярные паттерны после связывания с рецепторами распознавания паттернов, такими как Toll-подобные рецепторы. Стойкий воспалительный инсульт от продолжающегося курения приводит к развитию лимфоидных фолликулов. Совсем недавно стала ясна роль активированных дендритных клеток в этом процессе. Косио и его коллеги определили трехэтапный процесс, посредством которого иммунная система, активируемая сигаретным дымом, вызывает классические патологические симптомы ХОБЛ. При начальном врожденном иммунном ответе эпителиальные клетки, поврежденные сигаретным дымом, высвобождают ряд сигналов опасности, что может привести к усиленной экспрессии хемокинов и цитокинов, включая IL-4, TNF α .

Поврежденные эпителиальные клетки могут также высвободить протеазы, такие как эластин и MMP, факторы роста и другие ферменты, модифицирующие матрикс, которые могут способствовать высвобождению лигандов TLR, обеспечивая воспалительный импульс с прямой связью и усиленное повреждение тканей и ремоделирование мелких дыхательных путей.

Во время этого процесса активируются дендритные клетки, которые имеют отростки, пересекающие эпителиальный барьер, и мигрируют в локальные

лимфатические узлы, где они способны активировать пролиферацию Т-клеток.

При более тяжелом течении болезни теряется толерантность и в легких развивается адаптивный иммунный ответ. Это связано с дополнительной активацией В-клеток, продуцирующих IgG, и наличием повышенного окислительного и нитрозативного стресса и протеиназ, что приводит к классическим патологическим признакам ХОБЛ, а именно некрозу и апоптозу клеток, отложению иммунного ответа и комплемента, повреждению тканей с ремоделированием дыхательных путей и эмфиземой.

На сегодняшний день в литературе имеется мало данных об иммунологическом ответе на дым в помещении, поэтому исследования в этой области могут помочь понять патогенез ХОБЛ различной этиологии. В одном исследовании сообщалось о патологоанатомическом обследовании заболевания легких, связанного с древесным дымом (WSLD), и его сравнивали с патологическими особенностями курильщиков с ХОБЛ.

В Мексике пациентками с WSLD были некурящие женщины, которые использовали древесину для приготовления пищи в среднем 45 лет. Одышка, обструкция дыхательных путей, воздушная ловушка, повышенное сопротивление дыхательных путей, патологические признаки антракоза, хронический бронхит, центрилобулярная эмфизема и легочная гипертензия присутствовали у большинства пациентов с WSLD. Важно отметить, что не было никаких существенных различий в гистопатологических данных для эмфиземы, гиперплазии бокаловидных клеток, воспаления бронхиальной стенки, гиперплазии гладких мышц дыхательных путей, бронхиолита или аспектов ремоделирования между пациентами с WSLD и курильщиками с COPD.

Очевидно, что воздействие древесного дыма на здоровье легких требует длительного воздействия.

Острое воздействие древесного дыма в концентрации, обычно встречающейся в жилом районе с высокой плотностью горящих дровяных печей, вызывает

только умеренную преходящую воспалительную реакцию, определяемую по фракционному оксиду азота в выдыхаемом воздухе (FENO), конденсату выдыхаемого воздуха (КВВ) и промыванию носа.

Сывороточные аутоантитела против бронхиальных эпителиальных клеток наряду с соответствующим отложением IgG и комплемента (C3) также наблюдались при ХОБЛ в легких. Кроме того, курение связано с высокими уровнями В-клеток памяти с переключением классов (IgG по сравнению с IgA у здоровых людей), крови и В-клеток памяти IgG в легких. У пациентов с ХОБЛ также было больше клеток, продуцирующих антитела к декорину, по сравнению со здоровым контролем.

Совсем недавно Паккард и его коллеги с помощью массива аутоантигенов продемонстрировали, что у пациентов с ХОБЛ экспрессируются аутоантитела против широкого спектра аутоантигенов, которые коррелируют с фенотипом заболевания и, в частности, с эмфиземой. Важно отметить, что пациенты с эмфизематозом продуцировали аутоантитела как с более высоким титром, так и с более высокой реактивностью, чем у контрольных субъектов.

Одна из возможностей объяснить эти различия заключается в том, что аутоантитела в основном направлены против собственных белков, модифицированных окислительным стрессом, и что происходит распространение эпитопов, что позволяет обнаруживать различные аутоантитела против немодифицированного белка. В этом исследовании также сообщалось об аутоантителах против эндотелиальных клеток и отложении активированного комплемента в сосудах легких при ХОБЛ. Этот отчет подтвердил более ранние данные о наличии антиэндотелиальных аутоантител у пациентов с ХОБЛ.

Альтернативным объяснением того, что уровень антител к эластину в сыворотке постоянно повышен, может быть то, что эти антитела легче обнаруживаются как повышенные в жидкости бронхоальвеолярного лаважа, чем в плазме.

В нашем исследовании мы изучили иммунологический статус не только среди больных с ХОБЛ, но среди больных с такой коморбидной патологией как нестабильные варианты стенокардии. Состояние иммунной реактивности организма играет важную роль в патогенезе как сердечной патологии, так и при воспалении дыхательных путей при хронических заболеваниях. Воспаление дыхательных путей - одно из главных патогенетических звеньев НС и ХОБЛ, осуществляемое при помощи цитокинов и остальных иммунокомпетентных клеток. В этой связи нами были изучены показатели провоспалительных (TNF α) и противовоспалительных (IL-4) цитокинов у больных НС, ХОБЛ и при их сочетании. При исследовании интерлейкина – 4 (IL-4) была выявлена несколько разнонаправленная картина. Пациенты с НС и НС+ХОБЛ имели статистически значимые высокие данные в отличие от больных ХОБЛ (P<0,001). При сравнении больных НС и НС+ХОБЛ было выявлено высокий показатель противовоспалительного интерлейкина-4 среди больных с коморбидной патологией (P<0,001). Таким образом, пациенты с коморбидной патологией в стадии обострения в отличие от пациентов НС и ХОБЛ имеют статистически высокие показатели.

При исследовании показателя TNF- α в крови было выявлено значительно высокие показатели среди больных НС $19,2 \pm 1,1$ пг/мл в отличие от ХОБЛ (P<0,001). При сравнении ХОБЛ и НС+ХОБЛ было выявлено статистически значимые высокие показатели среди больных с коморбидным течением как в крови (P<0,001). При сравнении больных НС и НС+ХОБЛ показатели TNF- α в крови был выше среди больных с коморбидной патологией, соответственно $19,2 \pm 1,1$; $31,2 \pm 1,7$ (P<0,001).

Таким образом, в ходе изучения иммунологических показателей среди выше сказанных группах (НС, ХОБЛ, НС+ХОБЛ) было выявлено значительное повышение уровня фактора некроза опухоли TNF- α .

Таким образом, ИЛ-4, TNF- α играют важную роль в иммунопатогенезе заболеваний и существенно различаются по распределению продукции цитокинов при развитии НС, ХОБЛ и их сочетания.

Эмфизематозный компонент ХОБЛ характеризуется разрушением альвеолярных стенок и легочных капилляров, гиперинфляцией с результирующим положительным альвеолярным давлением во время вдоха, гипоксической вазоконстрикцией и эндотелиальной дисфункцией легочных сосудов с последующей легочной гипертензией. В зависимости от используемого определения от 25 до 70% пациентов с ХОБЛ имеют легочную гипертензию. Патологические изменения легочной гипертензии присутствуют в образцах тканей от больных ХОБЛ, у которых нет диагноза легочной гипертензии. Подсчитано, что у 25% пациентов со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ разовьется легочная гипертензия в течение 6 лет, если у них не было заболевания на исходном уровне.

Тяжелая легочная гипертензия, определяемая средним давлением в легочной артерии (ЛАД) более 40 мм рт. ст., составляет менее 5% диагнозов и обычно непропорциональна степени обструкции воздушного потока. У большинства этих пациентов будет сопутствующее заболевание, которое способствует степени легочной гипертензии. В правых отделах сердца объективные данные, которые были обнаружены у пациентов с ХОБЛ, включают концентрическую гипертрофию правого желудочка (ПЖ) и повышенное конечно-диастолическое давление в ПЖ, одно из первых проявлений адаптации к повышенному давлению в легочной артерии с последующим нарушением релаксации и систолической дисфункцией. Систолическая дисфункция ПЖ является обычным явлением при ХОБЛ в терминальной стадии, при этом в одном исследовании задокументирована средняя фракция выброса ПЖ в %. Как правожелудочковая недостаточность, так и легочная гипертензия связаны с повышенной смертностью у пациентов с ХОБЛ.

При проведении ЭхоКГ в нашем исследовании среди трех групп больных достоверных значений в показателях ФВ, КДР, КСР не было выявлено. У пациентов с изолированной ХОБЛ и сочетанной с ИБС отмечается появление ЭхоКГ-признаков ремоделирования правых отделов сердца в виде утолщения передней стенки правого желудочка (8,3% против

16,3%), увеличение удельного веса лёгочной гипертензии (21,0% против 81,4%), а также нарушение диастолической функции правого желудочка (33,3% против 90,6%).

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что систолическое давление в лёгочной артерии (СДЛА) больных III группы достоверно превышало СДЛА пациентов II группы ($p_{1-2} \leq 0,05$). Средняя величина САД легочной артерии лиц третьей группы была на уровне $33,29 \pm 0,77$ мм рт. ст., II группы – $27,15 \pm 1,10$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). У пациентов с ХОБЛ в сочетании с ИБС в 25% случаев выявлено наличие дилатации левого предсердия и в 15,6% – дилатации левого желудочка, что косвенно свидетельствует о повышении давления наполнения и снижении функции левого желудочка.

Признаки диастолической дисфункции левого желудочка отмечены у 52,2% пациентов с изолированной ХОБЛ и у 69,7% больных ХОБЛ сочетанной с ИБС.

Таким образом, ХОБЛ представляет собой сложное легочное и системное заболевание, которое связано с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая ишемическую болезнь сердца, периферические сосудистые и цереброваскулярные заболевания. Пациенты с ХОБЛ имеют частую дисфункцию правого и левого желудочка и увеличение симпатической активации с высокой заболеваемостью аритмиями. Острые обострения ХОБЛ могут спровоцировать сердечные события, но также часто провоцируются сердечными событиями. В настоящее время многие из этих событий не распознаются, несмотря на усовершенствованные инструменты диагностики и оценки и требуют детального изучения.

ВЫВОДЫ

1. Проведенное исследование показало, что качество жизни по САТ опроснику у больных с нестабильной стенокардией на фоне ХОБЛ, имели относительно сниженные показатели ($38,4 \pm 7,68$) в отличие от пациентов имевших изолированную патологию, т.е. ХОБЛ.
2. Период дестабилизации нестабильной стенокардии сопровождается изменениями со стороны: липидного профиля (коэффициент атерогенности). Больные нестабильной стенокардии на фоне ХОБЛ по результатам анализа крови имели существенно более высокие показатели общего ХС, ХС ЛПНП и более низкие показатели ХС ЛПВП, чем больные с изолированной ХОБЛ патологией ($p < 0,001$) и изолированной нестабильной стенокардией ($p = 0,009$, $p = 0,002$, $p = 0,042$), соответственно.
3. По данным электрокардиографии у 15 (4,7%) пациентов I группы выявлена гипертрофия ПЖ, больных II группы у 18 (7,4%) больных гипертрофия ЛЖ и в III группы выявлена 15 (6,7%) полная блокада правой ножки пучка Гиса и 13 (5,3%) полная блокада левой ножки пучка Гиса. Это можно объяснить тем, что у лиц III группы имело сочетание двух конкурентно способных заболеваний, таких как нестабильная стенокардия и ХОБЛ.
4. Систолическое давление в лёгочной артерии (СДЛА) больных ХОБЛ+НС достоверно превышало СДЛА пациентов ХОБЛ ($p_{1-2} \leq 0,05$). Средняя величина САД лёгочной артерии лиц с коморбидной патологией была на уровне $33,29 \pm 0,77$ мм рт. ст., больных с изолированной патологией – $27,15 \pm 1,10$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). У пациентов с ХОБЛ в сочетании с ИБС в 25% случаев выявлено наличие дилатации левого предсердия и в 15,6% – дилатации левого желудочка, что косвенно свидетельствует о повышении давления наполнения и снижении функции левого желудочка.
5. Исследование цитокинового статуса показало, что у пациентов с нестабильной стенокардией на фоне ХОБЛ отмечался высокий уровень IL-4 ($p < 0,001$) ($42,1 \pm 2,4$ пг/мл) в крови по сравнению с изолированным ХОБЛ,

($31,5 \pm 1,8$ пг/мл). При исследовании показателя TNF- α в крови были выявлены значительно высокие показатели среди больных нестабильной стенокардией $19,2 \pm 1,1$ пг/мл в отличие от ХОБЛ ($p < 0,001$). Таким образом ИЛ-4, TNF- α играют важную роль в иммунопатогенезе заболеваний и существенно различаются по распределению продукции цитокинов при развитии нестабильной стенокардии, ХОБЛ, а также в их сочетании.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Включение анкетирования по опроснику САГ -теста способствует своевременному выявлению нестабильной стенокардии на фоне ХОБЛ и их сочетаний, что позволяет рекомендовать к включению в диагностический комплекс.

2. Пациентам с хроническими заболеваниями дыхательной системы, сопровождающимися нарушениями бронхиальной проходимости необходимо определять липидный спектр для своевременной коррекции нарушенного липидного обмена и для профилактики сердечно-сосудистых катастроф.

3. Для раннего выявления и предупреждения тяжелых и затяжных форм заболевания необходимо в исследование включить определение показателей спирометрии больным с подозрением на ХОБЛ и с другой сочетанной коронарной патологией.

4. Пациентам с нестабильной стенокардией на фоне ХОБЛ необходимо проведение мониторинга АД, ЭКГ, а также Эхо КГ, и определение цитокинового статуса (определение уровня IL-4 и TNF α) с целью раннего выявления таких состояний как гипертрофия правого желудочка, легочной гипертензии и т.д.

Список литературы

1. Абдрахманова, Г.М. Особенности клинико-функционального состояния и фармакотерапии у больных хронической обструктивной болезнью легких с сопутствующей ишемической болезнью сердца: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.04 / Абдрахманова Гузель Мажитовна. – Уфа, 2010. – 23 с.
2. Авдеев, А.В. Особенности течения хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца на фоне вирусной и бактериальной инфекции: автореф, дис. ... канд. мед. наук: 14.00.06 / Авдеев Алексей Викторович. – Пермь, 2017. – 24 с.
3. Авдеев, С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких: обострения / С.Н.Авдеев // Пульмонология. – 2018. – № 3. – С. 5-19.
4. Авдеев, С.Н. Современные подходы к ведению больных с легочной гипертензией / С.Н.Авдеев // Медицинский совет. – 2019. – № 17. – С. 53-59.
5. Авдеев, С.Н. Роль тиотропия бромид в базисной терапии хронической обструктивной болезни легких / С.Н.Авдеев // Фарматека. – 2019. – № 15. – С. 25–31.
6. Авдеев, С.Н. Стратегия ведения кардиологического пациента, страдающего ХОБЛ. Кардиопульмональные взаимоотношения / С.Н.Авдеев, Г.Е.Баймаканова // Сердце. – 2017. – №6. – С. 305–309.
7. Авдеев, С.Н. ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания: механизмы ассоциации / С.Н.Авдеев, Г.Е.Баймаканова // Пульмонология. – 2018. – № 1. – С. 5–13.
8. Авдеев, С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких / С.Н.Авдеев // Карманное руководство для практикующих врачей. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : Издательский холдинг «Атмосфера», 2020. – 160 с.
9. Авдеев, С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание / С.Н.Авдеев // Пульмонология. – 2017. – № 2. – С. 104

10. Аверьянов, А.В. Хламидийная и микоплазменная инфекция дыхательных путей в практике терапевта / А.В.Аверьянов // Справочник поликлинического врача. – 2020. – №. 9. – С. 28-33.
11. Авраменко, Л.П. Особенности хронической обструктивной болезни легких у женщин / Л.П.Авраменко, Т.В.Болотнова // Тюменский медицинский журнал. – 2018. – Т. 15. – № 2. – С. 4–5.
12. Айсанов, З.Р. Фенотип хронической обструктивной болезни легких с частыми обострениями и современная противовоспалительная терапия / З.Р.Айсанов, Е.Н.Калманова, О.Ю.Стулова // Пульмонология. – 2010. – № 1. – С. 68–76.
13. Акпарова, А.Ю. Роль генов цитокинов ИЛ-4 и TNF- α в развитии и предрасположенности к бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких / А.Ю.Акпарова, Р.И.Берсимбай, Б.О.Бекманов, Т.Е. Ещжанов // Материалы международной научно-практической конференции «Молекулярно-генетические методы исследования в медицине и биологии». – Караганда, 2021.
14. Акрамова, Э.Г. Комплексное ультразвуковое и функциональное исследование сердечно-сосудистой системы при хронической обструктивной болезни легких: автореф. дис. ... докт, мед, наук: 14.01.13 / Акрамова Эндже Гамировна. – М., 2022. – 37 с.
15. Аксенова, Т.А. Коморбидность гипертонической болезни и хронической обструктивной болезни легких: клиника, прогнозирование и лечение: дис. ... докт, мед, наук: 14.01.04 / Аксенова Татьяна Александровна. – Чита, 2020. – 276 с.
16. Альтшулер, Б.Ю. Клинико-диагностические определения активности ангиотензин превращающего фермента у больных пневмонией и хроническими обструктивными заболеваниями легких: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.46 / Альт-шулер Борис Юрьевич. – М., 2022. – 136 с.
17. Андреева, Л.И. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой / Л.И.Андреева,

Л.А.Кожемякин, А.А.Кишкун // Лабораторное дело. – 2018. – № 11. – С. 41–43.

18. Андреев, В.А. Региональные особенности хронической обструктивной болезни легких у пациентов Ставропольского края: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.05 / Андреев Владимир Александрович. – Ставрополь, 2020. – 21 с.

19. Антонов, В.Н. Вклад гипертонической болезни в прогрессирование легочной гипертензии у больных с хронической обструктивной болезнью легких [Электронный ресурс] / В.Н.Антонов, Л.Г.Игнатова, О.В.Родинова [и др.] // Со-временные проблемы науки и образования. – 2019. – №. 5. – Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=14963>

20. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии. – М., 2020. – 70 с.

21. Арутюнов, Г.П. Клиническая эффективность и безопасность длительной комбинированной блокады действия ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных с хроническими обструктивными болезнями легких / Г.П.Арутюнов, М.И.Корсунская, Т.К.Чернявская [и др.] // Терапевтический архив. – 2020. – № 10. – С. 52–56.

22. Ахмадшина, Л.З. Полиморфизм генов ферментов монооксигеназной системы и антиоксидантной защиты у больных хроническими заболеваниями дыхательной системы в республике Башкортостан: автореф. дис. ... канд. биол. наук: 03.00.15 / Ахмадшина Лейсан Зинуровна. – Уфа, 2017. – 24 с.

23. Ахминеева, А.Х. Эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс в развитии респираторно-кардиальной коморбидности: дис. ... докт. мед. наук: 14.01.04 / Ахминеева Азиза Халиловна. – Астрахань, 2018. – 320 с.

24. Бабаева, А.Р. Внутриклеточные патогены: роль в развитии ишемической болезни сердца и ее обострений/ А.Р.Бабаева,

Е.Н.Балабанова, Е.В.Абросимова, А.Л.Емельянова // Вестник ВолГМУ. – 2019. – № 3 (35). – С. 26– 29.

25. Бабанов, С.А. Клинико-иммунологические особенности, факторы риска и прогнозирование течения хронической обструктивной болезни легких в крупном промышленном центре Среднего Поволжья: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.43, 14.00.36 / Бабанов Сергей Анатольевич. – Самара, 2018. – 42 с.
26. Баймаканова, Г.Е. Обострение ХОБЛ: диагностическое и прогностическое значение биологических маркеров: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.01.25 / Баймаканова Гульсара Есенгельдиевна. – М., 2022. – 49 с.
27. Байнак, О.В. Клинико-генетические особенности формирования хронической обструктивной болезни легких в республике Башкортостан: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.05 / Байнак Олеся Владимировна. – Уфа, 2020. – 141 с.
28. Баирова, Т.А. Молекулярно-генетические маркеры и клинико-эпидемиологические аспекты эссенциальной артериальной гипертензии у детей и подростков разных популяций, проживающих в республике Бурятия: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.16, 14.00.09 / Баирова Татьяна Ананьевна. – Ир-кутск, 2020. – 39 с.
29. Бакаев, Р.Г. Особенности формирования, прогрессирования и результаты длительной медикаментозной терапии хронической сердечной недостаточности у больных, перенесших инфаркт миокарда, и у пациентов с ХОБЛ и хроническим легочным сердцем: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.01.05 / Бакаев Ри-хард Герасимович. – М., 2020. – 51 с.
30. Барт, Б.Я. Оценка функции правых отделов сердца методом тканевой доплерографии у больных хронической обструктивной болезнью легких / Б.Я.Барт, О.М.Кульбачинская, Е.Н.Дергунова, Е.А.Вартанян // Пульмонология. – 2014. – № 2. – С. 78–83.
31. Бархатова, Д.А. Системное воспаление и состояние нутритивного статуса при хронической обструктивной болезни легких: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.05 / Бархатова Дарья Аркадьевна. – Владивосток, 2019. – С. 23.

32. Батюшин, М.М. Оптимизация прогнозирования распространенных сердечно-сосудистых заболеваний: дис. ... докт. мед. наук: 14.00.05 / Батюшин Михаил Михайлович. – Ростов-на-Дону, 2010. – 296 с.
33. Беленков, Ю.Н. Взаимосвязь уровня провоспалительных факторов с выраженностью сердечной недостаточности при ишемической болезни сердца / Ю.Н.Беленков, С.Н.Татенкулова, В.Ю.Мареев [и др.] // Сердечная недостаточность. – 2019. – № 3. – С. 137–139.
34. Беленков, Ю.Н. Оксидативный стресс при хронической сердечной недостаточности / Ю.Н.Беленков, Е.В.Привалова, Ю.А.Данилогорская [и др.] // Kardiol. serdečno-sosud. hir. – 2019. – № 1 (4). – С. 4–9.
35. Белобородова, Н. В. Современные представления о роли инфекции в генезе атеросклероза / Н.В.Белобородова, Д.Х.Галина, Н.С.Бусленко // Терапевтический архив. – 2021. – № 10. – С. 85–90.
36. Белоцерковская, Ю.Г. Роль Chlamidophilla pneumoniae в бронхолегочной патологии человека / Ю.Г.Белоцерковская, А.И.Синопальников // Клинический микробиол. антимикроб. химиотер. – 2018. – № 1. – Т. 10. – С. 24–33.
37. Бердникова, Н.Г. Роль оксидативного стресса и возможности его коррекции при хронической обструктивной болезни легких / Н.Г.Бердникова, Новиков А.К. // Медицинский альманах. – 2019. – № 2. – С. 285–286.
38. Бережная, Н.М. Цитокиновая регуляция при патологии: стремительное развитие и неизбежные вопросы / Н.М.Бережная // Цитокины и воспаление. – 2017. – № 2. – Т. 6. – С.26–34.
39. Березин, А.Е. Хроническая обструктивная болезнь легких / А.Е. Березин // Украинский медицинский журнал. – 2019. – №3. – С. 62–68.
40. Бова, А.А. Современные подходы к диагностике и лечению ишемической болезни сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких / А.А.Бова, Д.В.Липицкий // Медицинские новости. – 2017. – № 9. – С. 7–14.
41. Болдина, М.В. Легочная и внутрисердечная гемодинамика, маркеры фиброгенеза у больных хронической обструктивной болезнью легких и

бронхи-альной астмой: дис. ... канд. мед. наук. 14.01.04 / Болдина Марина Викторовна. – Нижний Новгород, 2018. – 142 с.

42. Бородина, М.А. Кардиогемодинамические расстройства при хронических обструктивных заболеваниях легких / М.А.Бородина // Вестник медицинско-го стоматологического института. – 2017. – № 2 (41). – С. 38–44

43. Бородина, М.А. Особенности кардиореспираторных взаимоотношений у пожилых пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и их коррекция при применении сочетанной физиотерапии: автореф. дис. ... докт. мед. на-ук: 14.01.04, 14.03.11 / Бородина Мария Александровна. – М., 2019. – 49 с.

44. Брагина, Е.Ю. Молекулярно-генетические исследования коморбидности / Е.Ю.Брагина, М.Б.Фрейдин // Бюллетень сибирской медицины. – 2019. – Т. 14(6). – С. 94–102.

45. Бродская, Т.А. Функционально-метаболическая оценка артериальной ригидности при хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной аст-ме (клинико-экспериментальное исследование): автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.05, 14.00.43 / Бродская Татьяна Александровна. – Хабаровск, 2019. – 48 с.

46. Будневский, А.В. Хроническая обструктивная болезнь легких как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний / А.В.Будневский, Е.Ю.Малыш // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – № 15 (3). – С. 69–73.

47. Букреева Е.Б. Воспаление при ХОБЛ: роль эндогенных и экзогенных факторов / Е.Б.Букреева, Г.Н.Сеитова, В.П.Пузырев // Томск. – 2019. – 225 с.

48. Варвянская, Н.В. Цито-биохимические маркеры воспаления как предикторы эффективной терапии обострений хронической обструктивной болезни легких: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.05 / Варвянская Наталья Владимировна. – Томск, 2020.–166 с.

49. Василец, Л.М. Прогностическая значимость показателей воспаления у серопозитивных к хламидиям больных с различными формами ИБС /

Л.М.Василец, Н.С.Карпунина, А.И.Шапошникова // Врач-аспирант. – 2020. – № 2(9). – С. 140–141.

50. Василькова, О.Н. Особенности микробной флоры и ее антибиотикорезистентность у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких в зависимости от проводимой базисной терапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.04 / Василькова Оксана Николаевна. – Смоленск, 2019. – 19 с.

51. Вермель, А.Е. Современная терапия хронической обструктивной болезни легких и ее перспективы / А.Е.Вермель // Клиническая медицина. – 2019. – №1. – С. 8–16.

52. Вертинская, Н.В. Сосудистая реактивность и функциональные особенности кардиореспираторной системы у больных хронической обструктивной болезнью легких: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.43 / Вертинская Наталья Васильевна. – Благовещенск, 2019. – 21 с.

53. Верткин, А.Л. Коморбидность / А.Л.Верткин, М.А.Румянцев, А.С.Скотников // Клиническая медицина. – 2018. – № 10. – С. 4–11.

54. Верткин, А.Л. Коморбидность при хронической обструктивной болезни легких: роль хронического системного воспаления и клиничко-фармакологические ниши рофлумастида / А.Л.Верткин, А.С.Скотников. О.М.Губожокова // Лечащий врач. – 2019. – № 9. – С. 85–88.

55. Веселовская, М.В. Роль полиморфных вариантов генов-кандидатов хронической обструктивной болезни легких в особенностях течения заболевания: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.05, 14.00.43 / Веселовская Мария Влади-мировна. – М. 2020. – 20 с.

56. Войченко, Т.Ю. Оценка риска жизнеугрожающих нарушений сердечного ритма при ишемической болезни сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.04 / Войченко Татьяна Юрьевна. – Чита, 2020. – 23 с.

57. Волкова, С.Ю. Клинико-прогностические аспекты оценки мозгового натрийуретического пептида и провоспалительных цитокинов у больных ишемической болезнью сердца: дис. ... докт. мед. наук: 14.00.06 / Волкова Светлана Юрьевна. – Тюмень, 2019. – 236 с.
58. Волчкова, Е.А. Ассоциация мерцательной аритмии у больных хронической обструктивной болезнью легких с полиморфизмом гена интерлейкина-6 / Е.А.Волчкова, А.Г.Никитин, И.В.Зотова [и др.] // Кардиология. – 2019. – № 11. – С. 31–36.
59. Волчкова, Е.А. Ассоциация параметров variability ритма сердца с тяжестью бронхиальной обструкции и наличием легочной гипертензии у больных хронической обструктивной болезнью легких / Е.А.Волчкова, А.А.Затейщиков, И.В.Шаврин [и др.] // Кардиология. – 2018. – № 7. – С. 42–49.
60. Воробьев, А.А. Роль вирусно-герпетической инфекции в развитии атеросклероза: клинические, вирусологические, иммунологические доказательства / А.А.Воробьев, Ю.В.Абакумов // Вестник РАМН. – 2020. – № 4. – С. 3–10.
61. Воробьева, Е.Н. Роль свободнорадикального окисления в патогенезе болезней системы кровообращения / Е.Н.Воробьева, Р.И.Воробьев // Бюллетень СО РАМН. – 2019. – № 4. – С. 24–30.
62. Воронкова, О.О. Состояние системы провоспалительных цитокинов и неспецифических маркеров воспаления и динамика их на фоне лечения бронхоли-тическими средствами: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.05 / Воронкова Ольга Олеговна. – М. 2017. – 24 с.
63. Вострикова, Е.А. Изменения перекисного окисления липидов при бронхиальной обструкции / Е.А.Вострикова, О.В.Кузнецова, И.Т.Ветлугаева [и др.] // Пульмонология. – 2022. – № 1. – С. 64–67.
64. Габитова, Д.М. Роль процессов свободно-радикального окисления в возникновении ХОБЛ и рака легкого [Электронный доступ] // Современные

проблемы науки и образования. – 2019. – № 6. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24032>

65. Гайнитдинова, В.В. Хроническая обструктивная болезнь легких с легочной гипертензией: особенности течения, связь с системным воспалением [Электронный доступ] / В.В.Гайнитдинова, С.Н.Авдеев, Л.А.Шарафутдинова, Д.У.Аллабердина // Современные проблемы науки и образования.– 2019.– № 2–1. – Режим доступа: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=17920>

66. Гандалоева, М.А. Клинико-генетические детерминанты хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.06 / Гандалоева Марифа Ахметовна. – Ростов-на-Дону, 2020. – 135 с.

67. Гао, Л. Прогностическое значение маркеров оксидативного стресса у больных стабильной ишемической болезнью сердца: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.05 / Гао Лина. – М., 2018. – 27 с.

68. Гельцер, Б.И. Современные подходы к прогнозированию в пульмонологии / Б.И.Гельцер, Л.В.Куколь, А.В.Пупышев // Терапевтический архив. – 2020. – № 3. – С. 80–85.

69. Генетика бронхолегочных заболеваний /под ред. Пузырева В.П., Огородовой Л.М. (Серия монографий Российского респираторного общества; Гл. ред. серии Чучалин А.Г.). – М. : Издательский дом «Атмосфера», 2019. – 160 с.

70. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины / Под ред. В.С.Баранова. – СПб. : Изд-во Н-Л, 2020. – 528 с.

71. Герасимова, О.Н. Связь носительства аллеля А полиморфного маркера G(-238)А гена TNF- α с неблагоприятным прогнозом у больных с хронической систолической сердечной недостаточностью / О.Н.Герасимова, Е.Ю.Сигалович, Е.Н.Данковцева [и др.] // Кардиология. – 2019. – № 9. – С. 25–30.

72. Гитель, Е.П. Роль интерлейкинов в патогенезе атеросклероза / Е.П.Гитель, Д.Е.Гусев, Е.Г.Пономарь // Клиническая медицина. – 2022. – № 6. – С. 10–16.
73. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011) /Пер. с англ. под ред. А.С.Белевского. – М. : Российское респираторное общество, 2020. – 80 с.
74. Глотов, О.С. Анализ полиморфизма генов сердечно-сосудистой системы и системы детоксикации в различных возрастных группах Санкт-Петербурга: дис. ... канд. биол. наук: 03.00.19 / Глотов Олег Сергеевич. – СПб., 2017. – 188 с.
75. Голотина, О.В. Клинико-патогенетические особенности сердечно-сосудистой дисфункции при хронической обструктивной болезни легких и ее ас-социации с ишемической болезнью сердца: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.04 / Голотина Ольга Васильевна. – Владивосток, 2019. – 23 с.
76. Голубева, А.А. Изучение полиморфных вариантов некоторых генов-кандидатов ИБС у русских мужчин молодого и среднего возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.06 / Голубева Александра Андреевна. – М., 2018. – 28 с.
77. Гордеева, М.А. Оценка цитокинового профиля у пациентов с различными вариантами острого коронарного синдрома и хроническими формами ише-мической болезни сердца / М.А.Гордеева, А.Р.Бабаева, А.Л.Емельянова, С.И.Давыдов // Цитокины и воспаление. – 2014. – № 2. – Т. 13. – С. 27–33.
78. Горелик, И.Л. Ранние признаки ремоделирования сердца у пациентов с ХОБЛ: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.25 / Горелик Ирина Львовна. – М., 2019. – 26 с.
79. Гречушкина, И.В. Исследование взаимосвязи между функцией внешнего дыхания и сердечно-сосудистыми проявлениями у больных хронической об-структивной болезнью легких и ишемической болезнью сердца: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.04 / Гречушкина Ирина Валериевна. – Воронеж, 2020 – 22 с.

80. Григорьева, Н.Ю. Патогенетические особенности формирования сердечно-сосудистого континуума у больных хронической обструктивной болезнью легких. Оптимизация подходов к терапии: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.01.04 / Григорьева Наталья Юрьевна. – Нижний Новгород, 2019 – 49 с.
81. Губаев, К.И. Клинико-генетическое изучение хронической сердечной недостаточности ишемической этиологии: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.06, 03.00.15 / Губаев Камиль Ильгизович. – Уфа, 2017. – 262 с.
82. Гурижева, М.В. Динамика нарушений ритма и электрофизиологических показателей сердца при бронхолитической терапии у больных хронической обструктивной болезнью легких: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.06 / Гурижева Ма-дина Валериановна. – Ростов-на-Дону, 2019. – 152 с.
83. Гурова, А.Ю. Оценка эффективности и безопасности кардиоселективных бета-блокаторов у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.03.06, 14.01.04 / Гурова Анна Юрьевна. – М., 2019– 24 с.
84. Гусев, Е.Ю. Системное воспаление: теоретические и методологические подходы к описанию модели общепатологического процесса. Часть 1. Общая характеристика процесса / Е.Ю.Гусев, В.А.Черешнев // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2022. – Т. 56. – № 4. – С. 3–14.
85. Давыдченко С.В. Значение респираторной инфекции в обострении хронической обструктивной болезни легких / С.В.Давыдченко, А.А.Бова // Клиническая медицина. – 2020. – № 5. – С. 10–15.
86. Даниленко, С.А. Особенности эндобронхиальной микрогемодинамики, цитологических и биохимических критериев воспаления при проведении патогенетической терапии у больных хронической обструктивной болезнью легких: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.25 / Даниленко Сергей Александрович.– Благовещенск, 2018. – 21 с.
87. Данилин, А.В. Структура сопутствующей патологии у пациентов с тяжелой хронической обструктивной болезнью легких в пульмонологическом

стационаре / А.В.Данилин, М.Л.Штейнер, И.И.Штейнер // Казанский медицинский журнал. – 2019. – № 3. – Т. 92. – С. 318–322.

88. Дворецкий, Л.И. Ведение пожилого больного ХОБЛ / Л.И.Дворецкий. – М. : Литтера, 2021. – 216 с.

89. Дворецкий, Л.И. Инфекция и хроническая обструктивная болезнь легких / Л.И.Дворецкий // Consilium medicum. – 2018. – № 12. – Т. 3. – С. 587–594.

90. Делиева, А.Н. Роль активности воспаления в бронхах и на системном уровне в патогенезе ХОБЛ, а так же при сочетании ХОБЛ и ИБС: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.25 / Делиева Анна Николаевна. – СПб., 2019. – 120 с.

91. Джаиани, Н.А. Прогнозирование и профилактика сердечно-сосудистых осложнений у больных, перенесших инфаркт миокарда: дис. ... докт. мед. наук: 14.00.06 / Джаиани Нино Амирановна. – М., 2018. – 266 с.

92. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. Клинические рекомендации Национального общества по изучению атеросклероза [Электронный ресурс]. – М., 2019. – Режим доступа: <http://cardioweb.ru/klinicheskie-recomendatsii>

93. Долгополова, Д.А. Предикторы сердечно-сосудистых событий у больных хронической обструктивной болезнью легких в условиях Севера: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.04 / Долгополова Диана Анатольевна. – Тюмень, 2018. – 23 с.

94. Долинина, Л.Ю. Гуморальные механизмы местного и системного воспаления при хронической обструктивной болезни легких различной степени тяжести / Л.Ю.Долинина, А.Н.Делиева, О.В.Галкина, В.И. Трофимов // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И.Мечникова. – 2019. – № 3. – Т. 5. – С. 107–112.

95. Долинина, Л.Ю. Сравнительный анализ маркеров системного воспалительного процесса у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких в сочетании с ишемической болезнью сердца / Л.Ю.Долинина,

А.Н.Делиева, О.В.Галкина [и др.] //Архивъ внутренней медицины. – 2017. – №. 5. – С. 21–24.

96. Дыхательная недостаточность и хроническая обструктивная болезнь легких / Под ред. В.А.Игнатъева, А.Н.Кокосова. – М. : МЕД МАСС МЕДИА, 2020. – 246 с.

97. Егорова, Е.Н. Роль эндотоксина и системного воспаления в патогенезе хронической сердечной недостаточности / Е.Н.Егорова,

В.В.Мазур, М.Н.Калинкин, Е.С.Мазур // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 17. – № 3. – С. 25–27.

98. Емельянова, А.Л. Диагностическое значение антител к внутриклеточным патогенам при остром коронарном синдроме //

А.Л.Емельянова, С.И.Давыдов, Е.Н.Балабанова [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2019. – № 10-1. – С. 64-69.

99. Еремина, Е.Р. Генетические факторы, предрасполагающие к развитию многофакторных заболеваний у представителей двух этнических групп Республики Бурятия / Е.Р.Еремина, А.Н.Кучер //Сибирский медицинский журнал (г. Ир-кутск). – 2022. – №. 8. – Т. 107. – С. 8–12.

100. Ермаков, Г.И. Хроническая обструктивная болезнь легких: некоторые аспекты патогенеза, терапии и профилактики: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.01.04, 14.02.03 / Ермаков Геннадий Иванович. – Ижевск, 2019. – 44 с.

101. Жданова, Т.В. Проблема демаркации системных эффектов и сопутствующих заболеваний у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / Т.В.Жданова, Л.А.Маслова, Е.Л.Селезнева // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2018 – № 1. – Т. 10. – С. 111–116.

102. Жукова, Ю.В. Влияние острых респираторных вирусных инфекций на течение ишемической болезни сердца / Ю.В.Жукова,

И.В.Масычева, Ю.П.Никитин // Бюллетень СО РАМН. – 2018. – № 4 (132). – С. 56–59.

103. Заглиева, С.С. Влияние инфекционных факторов на активацию цитокиновой системы у больных хронической сердечной недостаточностью: дис.

... канд. мед. наук: 14.00.05 / Заглиева Салимат Сажидовна. – Махачкала, 2018. – 109 с.

104. Задионченко, В.С. Патогенез и терапия хронического легочного сердца / В.С.Задионченко, А.М.Щикота, И.В.Погонченкова [и др.] // Клиническая геронтология. – 2021. – № 7. – С. 36–41.

105. Задионченко, В.С. Артериальная гипертония и хроническая обструктивная болезнь легких: патогенетические параллели и клинико-функциональные особенности/В.С.Задионченко,Т.В.Адашева, И.В.Федорова [и др.] // CardioСоматика. – 2020. – № 1. – С. 31–37.

106. Задионченко, В.С. Артериальная гипертония у больных хронической обструктивной болезнью легких (20 летний опыт изучения) / В.С.Задионченко, В.В.Ли, Т.В.Адашева [и др.] // Медицинский совет. – 2019. – № 10. – С. 10–18.

107. Задионченко, В.С. Дисфункция эндотелия и процессы апоптоза у больных хроническим легочным сердцем / В.С.Задионченко, Н.Б.Холодкова, О.И.Нестеренко [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 1. – С. 84–89.

108. Зарембо, И.А. Хроническая обструктивная болезнь легких: распространенность и смертность / И.А. Зарембо // Аллергология. – 2020. – № 1. – С. 39–43.

109. Затеищikov, Д.А. Ассоциация генов TNF и LTA с осложнениями атеросклероза у больных, перенесших обострение ишемической болезни сердца / За-теищиков Д.А., Пушков А.А., Никитин А.Г. [и др.] // Клиническая практика. – 2019. – № 1. – С. 4–11.

110. Зафираки, В.К. Изменение клинической картины острого коронарного синдрома при хронической обструктивной болезни легких / В.К.Зафираки, А.М.Скалецкий, А.М.Намитокoв, Е.Д. Космачева [и др.] // Кардиология. – 2018. – № 5. – С. 26–32.

111. Зильбер, А.П. Дыхательная недостаточность: руководство для врачей / А.П.Зильбер. – М. : Медицина, 2021. – 512 с.
112. Иванов, С.Г. Роль оксидативного стресса в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности: актуальность и возможность его коррекции / С.Г.Иванов, М.Ю.Ситникова, Е.В.Шляхто // Кардиология СНГ. – 2022. – № 4. – С. 267–270.
113. Иванова, Н.Г. Состояние систолической и диастолической функции правого желудочка у больных хронической обструктивной болезнью легких: автореф. дис. ... мед. наук: 14.01.25, 14.01.05 / Иванова Наталья Геннадьевна. – Томск, 2020. – 24 с.
114. Ивчик, Т.В. Роль наследственных факторов в формировании и прогрессировании хронической обструктивной болезни легких: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.43, 03.00.15 / Ивчик Татьяна Васильевна. – СПб., 2021. – 48 с.
115. Игнатъев, В.А. ХОБЛ: эпидемиология и экономический ущерб / В.А.Игнатъев, О.Н.Титова, О.И.Гульятеева // Вестник Санкт-Петербургского уни-верситета. – 2017. – вып. 4. – С.37–46.
116. Илькович, М.М. Борьба с табакокурением как основа профилактики хронической обструктивной болезни легких /М.М.Илькович, Н.А.Кузубова, Е.А.Киселева // Пульмонология. – 2020. – № 2. – С. 37–39.
117. Ильясова, Т.М. Клинико-биохимические проявления нарушений в системе оксиданты-антиоксиданты у больных хронической обструктивной болезнью легких в фазе обострения и методы их коррекции: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.05, 03.00.04 / Ильясова Татьяна Марселевна. – Уфа, 2019. – 25 с.
118. Казанбиев, Н.К. Диагностика и лечение сердечной недостаточности при хронической обструктивной болезни легких / Н.К.Казанбиев, Д.Н.Казанбиев, З.Н.Атаева // Клиническая медицина. – 2018. – № 2. – С. 4–8.
119. Калинина, Е.П. Регуляторные механизмы иммунного ответа при внебольничной пневмонии и хронической обструктивной болезни легких у

мужчин: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.36 / Калинина Елена Петровна. – Владиво-сток, 2019. – 35 с.

120. Капустина, В.А. Динамика липопероксидных процессов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в условиях антиоксидантной тера-пии: автореф. дис.... канд. мед. наук: 14.01.04, 14.03.03 / Капустина Валентина Андреевна. – М., 2022. – 24 с.

121. Караулова, Ю.Л. Гипертрофия левого желудочка при артериальной гипертонии и гипертрофической кардиомиопатии: детерминанты эволюции, оп-тимизация методов диагностики и лечения: дис. ... докт. мед. наук: 14.00.06, 14.00.25 / Караулова Юлия Леонидовна. – М., 2021. – 263 с.

122. Карнаушкина, М.А. Сложности прогнозирования течения ХОБЛ как вызов современной клинической пульмонологии, М.А.Карнаушкина, С.В.Федосенко, А.Э.Сазонов [и др.] // Архивъ внутренней медицины. – 2021. – Т. – 6. – № 4. – С 14–20.

123. Кароли, Н.А. Хроническая обструктивная болезнь легких и кардиова-скулярная патология: клинико-функциональные взаимоотношения и прогнозиро-вание течения: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.05 / Кароли Нина Анатоль-евна. – Саратов, 2020. – 48 с.

124. Кароли, Н.А. Коморбидность у больных хронической обструктивной болезнью легких: место кардиоваскулярной патологии /Н.А.Кароли, А.П.Ребров // Рациональная Фармакология в Кардиологии. – 2019. – №4. – С. 9–16.281

125. Кароли, Н.А. Факторы риска развития неблагоприятных исходов у па-циентов с хронической обструктивной болезнью легких и хронической сердечной недостаточностью / Н.А.Кароли, А.В.Бородкин, Н.А.Кошелева, А.П.Ребров // Кардиология. – 2018. – Т. 58. – № S9. – С. 39–47.

126. Кароли, Н.А. Смертность при хронической обструктивной болезни легких: роль коморбидности / Н.А.Кароли, А.П.Ребров // Клиническая медицина. – 2018. – № 3. – С. 18–21.

127. Кароли, Н.А. Индекс повреждения миокарда СIRS и смертность пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / Н.А.Кароли, А.П.Ребров // Кардиология. – 2020. – № 7. – С. 48–51.
128. Кароли, Н.А. Артериальная гипертензия у пациентов бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких / Н.А.Кароли, А.П.Ребров // Клиницист. – 2019. – № 2. – С. 20–30.
129. Карпунина, Н.С. Chlamydomphila pneumoniae и атерогенез: свидетель или главный подозреваемый? (обзор литературы) / Н.С.Карпунина, А.В.Туев // Медицинский альманах. – 2019. – № 4(13). – С. 252–257.
130. Карпунина, Н.С. Комплексная оценка и прогностическая значимость структурно-функционального состояния миокарда, маркеров субклинического воспаления и микробной сенсibilизации у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.01.05 / Кар-пунина Наталья Сергеевна. – Пермь. – 2019. – 48 с.
131. Касимцева, С.А. Значение микоплазменной, хламидийной инфекции у больных бронхообструктивными заболеваниями: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.43 / Касимцева Светлана Александровна. – М., 2021 – 128 с.
132. Кванталиани, Т.Г. Клинико-лабораторные корреляты повреждения сердечно-сосудистой системы при хроническом бактериально-вирусном инфицировании: автореф. дис. ... докт. мед. наук.- 14.00.46 / Кванталиани Тамара Гиви-евна. – Тбилиси, 2022. – 28 с.
133. Кетлинский, С.А. Цитокины / С.А.Кетлинский, А.С.Симбирцев. – СПб. : Фолиант, 2018. – 550
134. Кириллов, А.М. Пациенты с сочетанием ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких: клинические проявления и характерные особенности показателей функциональных методов исследования [Элек-тронный ресурс] / А.М.Кириллов // Современные проблемы науки и образования. – 2019, №4.–Режим доступа:
<http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=21183>

135. Клейменова, Е.Б. Клинико-генетическое прогнозирование риска развития ишемической болезни сердца: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.05 / Клейменова Елена Борисовна. – М., 2019. – 34 с.
136. Клестер, Е.Б. Хроническая обструктивная болезнь легких в ассоциации с сопутствующими болезнями системы кровообращения, органов пищеварения, мочеполовой системы. Особенности клиник, течения, оптимизация комплексного лечения: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.43 / Клестер Елена Борисовна. – Барнаул. – 2020. – 44 с.
137. Клинические рекомендации. Пульмонология / под ред. А. Г. Чучалина. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 240 с.
138. Княжеская, Н.П. Алгоритм лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких / Н.П.Княжеская // Фарматека. – 2019. – № 11. – С. 8– 15.
139. Козлов, В.И. Система микроциркуляции крови:
клинико-морфологические аспекты изучения / В. И.Козлов // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2021. – Т. 5. – С. 84–101.
140. Козлова, Л.И. Функциональное состояние респираторной и сердечно-сосудистой систем больных хронической обструктивной болезнью легких и ишемической болезнью сердца: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.43 / Козлова Лидия Ивановна. – М., 2022. – 40 с.