

На правах рукописи

СКИБА ТАТЬЯНА АНАТОЛЬЕВНА

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ,
СОЧЕТАННОЙ С ОСТЕОАРТРОЗОМ:
ЛЕЧЕНИЕ И МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ**

14.01.04 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Луганск – 2017

Работа выполнена в ГУ «Луганский государственный медицинский университет» ЛНР, г.Луганск

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор,
Колчин Юрий Николаевич

Официальные оппоненты: **Моногарова Надежда Егоровна**,
доктор медицинских наук, доцент,
заведующая кафедрой факультетской терапии
им. А.Я. Губергрица Донецкого национального
медицинского университета им. М. Горького

Белоглазов Владимир Алексеевич,
доктор медицинских наук, профессор, заведующий
кафедрой внутренней медицины № 2 Медицинской
академии им. С.И. Георгиевского Федерального
государственного автономного образовательного
учреждения высшего образования «Крымский
федеральный университет им. В.И. Вернадского»
Ведущая организация: **Институт неотложной и восстановительной
хирургии им. В.К. Гусака**, г. Донецк, МЗ ДНР

Защита состоится «21» сентября 2017 года в 11.00 часов на заседании диссертационного совета Д 01.010.02 при Донецком национальном медицинском университете им. М.Горького по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Дзержинского, 43а, зал заседаний.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16 (<http://dnmu.ru/>).

Автореферат разослан «18» августа 2017 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 01.010.02

Е.В. Щукина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Решение проблемы ко- и полиморбидности является характерной чертой современной внутренней медицины. При этом наиболее часто рассматривается проблема коморбидности хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) с другими заболеваниями внутренних органов (Чучалин А.Г., 2008, 2010; Фещенко Ю.И., 2012; Фещенко Ю.И. и соавт., 2014). На сегодняшний день ХОБЛ – одно из самых распространенных заболеваний человека, которым по данным ВОЗ страдает 0,8% населения планеты, преимущественно, лица старше 40 лет, причем, уровень заболеваемости среди мужчин выше (0,9%), чем среди женщин (0,7%) (Charman K.R. et al., 2006). В последние годы увеличивается значение таких факторов ХОБЛ, как гипоксемия и гиперкапния, приводящие к ограничению физической активности, повышение индекса массы тела как прогностически неблагоприятные для жизни (Барнс П., 2010), а в дальнейшем – развитие системных эффектов заболевания: прогрессирующей кахексии, вторичной анемии, системного воспаления, остеопороза как основы для развития остеоартроза (ОА) (Гриненко Т.Ю., 2013; Чичасова Н.В., 2016). Известно, что ОА также значительно распространен (Дядик О.І. та співавт., 2008; Насонова В. А., 2009; Nguyen U.D.T., 2010; Vijlisma J.M., 2011) и сопровождает процесс старения, а при сочетании с ХОБЛ является фактором отягощения (Чучалин А.Г. и соавт., 2014). Сопутствующий ОА, включая ОА кисти, способствует увеличению летальности больных от любых причин (Наумов В.А., 2014). К сожалению, распространенность ХОБЛ и ОА продолжает расти и омолаживаться (Игнатова Г.Л., 2014; Коренев М.М., Шевченко Н.С., 2013), что обуславливает важное медико-социальное значение изучения данной коморбидности.

Одним из важных патогенетических механизмов ХОБЛ является системное воспаление (Авдеев С.Н., 2007, 2013; Шмелев Е.И., 2013; Чучалин А.Г. и соавт., 2014; Domogala-Kulawik J. et al., 2011), которое сохраняется в стабильный период и активизируется при обострении заболевания, что играет негативную роль в его прогрессировании и формировании осложнений. Воспаление характеризуется высоким уровнем С-реактивного белка, сопровождается вторичным иммунодефицитом, повышением концентрации провоспалительных цитокинов, системным окислительным и нитрозивным стрессами (Крахмалова О.О. та співавт., 2011; Постникова Л.Б. и соавт., 2012; Рекалова О.М. і співавт., 2015; Танченко О.А. и др., 2016; Фархутдинов Ш.У., 2016). В то же время, некоторые медиаторы воспаления ХОБЛ, определяющие его тяжесть, должны быть глубже изученными (Айсанов З.Р., 2009; Барнс П., 2010; Heidari B., 2011), в частности, лейкотриены (LT) и тромбоксаны (Tx).

Системное воспаление при ОА рассматривается как низкоинтенсивное (Sturmer T. et al., 2004), однако, опосредуется такими же медиаторами и патогенетическими механизмами (Козинская И.А., 2005; Сазонова Н. В. и соавт., 2008; Широкова Л.Ю., 2010; Гуменюк М.І. та співавт., 2014; Toncheva A.,

2009; Rutgers M. et al., 2010). Суммация действия медиаторов воспаления при ассоциации ХОБЛ и ОА может привести к развитию синдрома взаимного отягощения, дальнейшему прогрессированию обоих заболеваний, к увеличению частоты обострений ХОБЛ и ОА, ограничению функции суставов, снижению порога боли при ОА, ухудшению функции дыхательных мышц и, в результате, к утяжелению течения ХОБЛ, сочетанной с ОА.

Совершенствование методов лечения каждого из заболеваний – ХОБЛ (Фещенко Ю.И. та співавт., 2010-2014; Авдеев С.Н., 2014; Герич П.Р., Яцишин Р.І., 2014) и ОА (Свінціцький А.С., 2013; Чичасова Н.В., 2016; Smelter E., Hochberg M.C., 2013) ставит цель замедлить их прогрессирование, уменьшить количество и тяжесть обострений. Важным этапом лечения обоих заболеваний является физическая реабилитация, призванная затормозить скорость падения легочных объемов у больных ХОБЛ (Мещерякова Н.Н. и соавт., 2012), увеличить их толерантность к физическим нагрузкам, повысить социальную адаптацию. Коморбидность ХОБЛ с ОА может существенно снизить эффективность реабилитационных методов за счет ограничения физических возможностей больного ХОБЛ.

Все выше сказанное определяет необходимость дальнейшего изучения патогенетических механизмов данной коморбидности, разработки путей их медикаментозной коррекции и направлений медицинской реабилитации. Для этих целей могут быть предложены донаторы оксида азота – препараты L-аргинина и пентоксифиллина с положительным иммуностропным, антиагрегантным и противовоспалительным действием при ХОБЛ (Ячник А.И. и соавт., 2008; Бабушкина А.В., 2009; Ячник А.И., 2010; Luiking Y. C. et al., 2005), что позволяет предложить использование их комбинации в комплексной терапии обострения ХОБЛ, сочетанной с ОА. Способность глюкозаминилмурамилдипептида (ГМДП) к коррекции иммунных нарушений при различных патологических состояниях, к повышению неспецифической резистентности организма, уменьшению частоты обострений и удлинению ремиссии (Урбан Е.О., 2004; Пинегин Б.В. и соавт., 2005; Козлов И.Г., 2006; Сизякина Л.П., Урбан Е.О., 2009) создает предпосылки для его применения в медицинской реабилитации больных ХОБЛ в ассоциации с ОА.

Степень разработанности темы

В научной медицинской литературе накоплен значительный фактический материал о клинике, патогенезе и диагностике ХОБЛ (Фещенко Ю.И., 2012; Чучалин А.Г. и соавт., 2014), ОА (Синяченко О.В. с соавт., 2013; Чичасова Н.В., 2016; Ng N.T., Heesch K.S., 2012; Smelter E., Hochberg M.C., 2013), а также остеопороза при ХОБЛ (Яшина Л.О. та співавт., 2013; Гуменюк М.І. та співавт., 2013; Groat-Verboom L. et al., 2009; Von P.J., 2010; Lehouck A. et al., 2011). Однако, остаются недостаточно изученными особенности клинического течения и патогенетические звенья сочетания ХОБЛ и ОА. Выявление неинвазивных биомаркеров воспаления и основных звеньев патогенеза при коморбидности ХОБЛ и ОА представляет интерес с точки зрения разработки путей их коррекции, критериев эффективности лечения обострений ХОБЛ,

сочетанной с ОА. Не менее важным для больных с сочетанием ХОБЛ и ОА является выбор оптимального метода медицинской реабилитации при их амбулаторном ведении. Решение этих вопросов представляет актуальную задачу современной внутренней медицины. Результаты исследования могут стать основанием для разработки патогенетических критериев прогноза прогрессирования ХОБЛ, сочетанной с ОА, эффективности лечения и методов профилактики обострений.

Цель работы – повысить эффективность лечения и медицинской реабилитации больных ХОБЛ в сочетании с ОА путем исследования клинико-патогенетических особенностей указанной коморбидности.

Для достижения цели исследования в работе были поставлены **задачи**:

1. Охарактеризовать клинические проявления обострения ХОБЛ, сочетанной с ОА, у исследованных больных.
2. Проанализировать состояние клеточного и гуморального звеньев иммунной системы у больных ХОБЛ, сочетанной с ОА.
3. Исследовать содержание и динамику ЛТВ₄ и ТхВ₂ как маркеров системного воспаления у больных с обострением ХОБЛ в ассоциации с ОА.
4. Пронаблюдать состояние цитологических показателей крови у больных с ХОБЛ, сочетанной с ОА.
5. Изучить концентрацию и динамику метаболитов оксида азота (NO_x) в крови и конденсате влаги выдохнутого воздуха (КВВВ) больных с коморбидностью ХОБЛ и ОА.
6. Оценить эффективность традиционного лечения ХОБЛ, сочетанной с ОА.
7. Определить и патогенетически обосновать возможность и целесообразность введения в комплексное лечение больных с обострением ХОБЛ, сочетанной с ОА, препаратов L-аргинина и пентоксифиллина пролонгированного, а в медицинской реабилитации таких больных – глюкозаминилмурамилдипептида.

Объект исследования – больные ХОБЛ, сочетанной с ОА.

Предмет исследования – клинические и патогенетические проявления ХОБЛ, сочетанной с ОА, лабораторные и инструментальные характеристики ХОБЛ и ОА, цитологические и функциональные особенности эритроцитов и тромбоцитов.

Научная новизна исследования

В работе были впервые изучены особенности клинического течения ХОБЛ в сочетании с ОА, которые в период обострения ХОБЛ, наряду с общеинтоксикационным, астено-невротическим и респираторным синдромами с уменьшением функциональных возможностей больных в тесте с 6-минутной ходьбой, характеризуются наличием суставного синдрома с повышением индексов Лекена и шкалы WOMAC, увеличением у больных индекса боли при ходьбе по данным визуально-аналоговой шкалы (ВАШ). Впервые в крови и моче больных с сочетанием ХОБЛ и ОА были изучены содержание и динамика эйкозаноидов – ЛТВ₄ и ТхВ₂ и, отмечено, что у больных ХОБЛ в сочетании с

ОА наблюдается значительное системное повышение концентрации обоих медиаторов как маркеров системного воспаления при обострении ХОБЛ, сочетанной с ОА. Доказано, что LTB_4 и TxB_2 оказывают негативное влияние на состояние бронхиальной проходимости и микрореологические свойства крови: обнаружена негативная корреляция между LTB_4 и объемом форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$) у больных с обострением ХОБЛ в ассоциации с ОА, а также с показателями агрегационной способности тромбоцитов. Обострение ХОБЛ, сочетанной с ОА, проходит в условиях развития вторичной иммунной недостаточности с вовлечением клеточного и гуморального звеньев иммунной системы, иммунокомплексного компонента воспаления на фоне системного нитрозивного стресса и дисбаланса метаболитов оксида азота при легочной недостаточности (ЛН) II степени.

Выполнение диссертационного исследования показало, что традиционное лечение с применением только базисных средств не оказывает существенного влияния на содержание LTB_4 и TxB_2 не только у больных с сочетанием ХОБЛ и ОА, но и у больных с ХОБЛ без такой ассоциации. С помощью показателей LTB_4 и TxB_2 был сформулирован комплекс прогностических критериев прогрессирования ХОБЛ, сочетанной с ОА. Клинически и патогенетически была обоснована и доказана возможность и целесообразность применения препаратов L-аргинина и пентоксифиллина пролонгированного при лечении обострения ХОБЛ, сочетанной с ОА, а в медицинской реабилитации таких больных – препарата глюкозаминилмурамилдипептида.

Теоретическая и практическая значимость работы

Показателями прогностического прогрессирования ХОБЛ, сочетанной с ОА, является уровень LTB_4 в сыворотке крови больных выше ($2978,3 \pm 349,7$) пг/мл, TxB_2 – ($1638,5 \pm 122,7$) пг/мл и показателя спонтанной агрегации (СПсп) выше 2,28 % после лечения обострения ХОБЛ.

Выявленные клинические особенности и патогенетические показатели при сочетании ХОБЛ и ОА и динамика комплекса указанных показателей могут быть использованы для оценки эффективности их коррекции. Разработаны рекомендации относительно включения пентоксифиллина пролонгированного и L-аргинина в комплексное лечение больных с обострением ХОБЛ, коморбидной с ОА, и препарата ГМДП – для проведения медицинской реабилитации указанных больных.

Методология и методы исследования: клинический, биохимический, иммуноферментный, иммунологический, инструментальные (бронхоскопия; рентгенография; исследование агрегационной способности тромбоцитов, электрокардиография; спирометрия, пикфлоуметрия, пульсоксиметрия; ультразвуковое исследование суставов), статистические методы.

Положения, выносимые на защиту

1. Клиническое течение ХОБЛ, сочетанной с ОА, у больных характеризуется большей степенью тяжести, по сравнению с ХОБЛ или ОА, с уменьшением функциональных возможностей больных.
2. Основными патогенетическими механизмами больных ХОБЛ,

сочетанной с ОА, являются вторичная иммунная недостаточность с вовлечением клеточного и гуморального звеньев иммунной системы, системное воспаление с формированием иммунокомплексного компонента, системный нитрозивный стресс, изменения структуры эритроцитов и функции тромбоцитов – как предпосылок для развития синдрома гиперагрегации. ЛН II степени у больных ХОБЛ, коморбидной с ОА, сопряжена с дисбалансом метаболитов оксида азота в сыворотке крови и КВВВ.

3. Значительно повышенные уровни эйкозаноидов LTB_4 и TxB_2 (стабильного метаболита TxA_2) в крови больных ХОБЛ в ассоциации с ОА можно рассматривать как маркеры системного воспаления.

4. Общепринятая базисная терапия обострения ХОБЛ у больных ХОБЛ, коморбидной с ОА, не устраняет вторичную иммунную недостаточность, не оказывает значительного влияния на концентрацию LTB_4 и TxB_2 у больных и не приводит к нормативным параметрам агрегационную способность тромбоцитов (АСТр) и размер эритроцита.

5. Дополнение базисных средств лечения обострения ХОБЛ, сочетанной с ОА, в период обострения ХОБЛ препаратами L-аргинина и пентоксифиллина пролонгированного существенно улучшает клинические показатели и патогенетические параметры пациентов, но не нормализует их, что предопределяет выбор метода медицинской реабилитации с назначением препарата ГМДП.

Степень достоверности и апробация результатов

Результаты работы представлялись на XIV (г. Донецк, 2012) и XV (Тернополь, 2014) конгрессах СФУЛТ, V Съезде фтизиатров и пульмонологов Украины (Киев, 2013), XII съезде ВУЛТ (Киев, 2013), VIII Конгрессе фтизиатров и пульмонологов Узбекистана (Ташкент, 2015), 3 съезде СКФО (Ставрополь, 2016), XVI Конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2016), XXVI Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2016), международной научно-практической конференции «Новое в медицині сучасного світу» (Львов, 2014), всеукраинских научно-практических конференциях молодых ученых и студентов с международным участием «Сучасні аспекти медицини і фармації» (Запорожье, 2014), «Медична наука та практика XXI століття» (Киев, 2015), «Актуальні питання внутрішньої медицини» (Днепропетровск, 2015).

Публикации. По теме диссертации опубликованы 23 печатные работы: из них 6 статей, 5 из которых в журналах, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией ДНР для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук, 3 патента на полезную модель и 14 тезисов в сборниках материалов съездов и научно-практических конференций.

Внедрение в практику результатов исследования. Научные результаты, полученные в диссертации, внедрены в практическую деятельность терапевтических отделений больниц ЛНР и в учебный процесс кафедр терапевтического профиля Государственного учреждения «Луганский

государственный медицинский университет» ЛНР, Донецкого национального медицинского университета им. М.Горького ДНР. По материалам диссертации получены 3 патента Украины на полезную модель № 96897, № 96893 и № 96896. Подписано к печати в Министерстве здравоохранения ЛНР информационное письмо «Применение глюкозаминилмурамилдипептида (ликопида) для профилактики обострений хронической обструктивной болезни легких, сочетанной с остеоартрозом».

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 190 страницах машинописи, состоит из вступления, обзора литературы, раздела материалов и методов исследования, 4 разделов собственных исследований, анализа и обобщения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 299 ссылок (из них 132 латиницей), иллюстрирована 21 рисунком и 34 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Были обследованы 167 пациентов, среди них 131 больной с ХОБЛ клинической группы В (GOLD II) в среднем возрасте $54,4 \pm 3,1$ года, которые лечились в стационарных отделениях городских больниц г. Луганска на протяжении 2012-2014 гг., в т.ч. 67 больных – с обострением ХОБЛ, сочетанной с ОА (основная группа), 64 больных с обострением ХОБЛ – I группа сравнения, и 36 пациентов с ОА II стадии без синовита (II группа сравнения), наблюдавшиеся амбулаторно. Среди обследованных с ХОБЛ мужчин было 111 (84,7 %), женщин – 20 (15,3 %). Для выработки нормативных значений всех показателей были обследованы 32 практически здоровых лица того же пола и возраста.

Лечение всех больных соответственно степени тяжести ХОБЛ осуществлялось согласно рекомендациям приказов МЗ Украины № 128 от 19.03.2007 г., № 555 от 27.06.2013 г., для ОА – в соответствии с приказом МЗ Украины № 676 от 12.10.2007 г. Больные основной группы соответственно виду лечения методом слепой рандомизации были разделены на две подгруппы, в том числе подгруппа А – 35 больных и подгруппа Б – 32 пациента.

Критериями включения в исследование были согласие на участие в исследовании, приверженность больных к предложенному варианту лечения. Критерии исключения – больные ХОБЛ других клинических групп, базисная терапия с включением оральных кортикостероидов, заболевания суставов другой этиологии, наличие сахарного диабета, злокачественных опухолей, туберкулеза, ХОБЛ профессиональной этиологии, отказ от участия в исследовании, ненадлежащее выполнение рекомендаций к обследованию и лечению.

Лечение обострения ХОБЛ, сочетанной с ОА, больным подгруппы А включало бронхолитики короткого и длительного действия, ингаляционные и системные глюкокортикостероиды, антибактериальные препараты, муколитики, отхаркивающие, хондропротекторы, ситуационное применение нестероидных противовоспалительных препаратов, и было условно обозначено как «базисное». Пациентам подгруппы Б дополнительно к базисным средствам

лечения обострения ХОБЛ, сочетанной с ОА, назначали пентоксифиллин пролонгированный (препарат «Агапурин-ретард») в дозе 400 мг один раз в сутки и препарат L-аргинина «Тивортин» по 100 мл внутривенно капельно 1 раз в день в течение 10 дней. Клиническое обследование пациентов проводили в первые 1-2 дня пребывания в стационаре и при выписке. После выписки больным подгруппы Б назначали препарат ГМДП («Ликопид») в дозе 1 мг утром натощак на протяжении 10 дней. Все дополнительные препараты, включенные в базисное лечение, хорошо переносились больными, случаев побочного действия не было отмечено.

Объем лабораторных исследований включал определение общеклинических (анализы крови, мочи, мокроты, кала) и биохимических показателей (уровень глюкозы, С-реактивного белка – СРБ). Содержание иммуноглобулинов (Ig) А, М, G определяли по A.G. Manchini et al. (1965), IgE – иммуноферментным методом с тест-системой ООО «Полигност» (СПб, РФ). Концентрацию LTB₄ и TxV₂ (стабильного метаболита TxA₂) в сыворотке крови и моче определяли с помощью наборов LTB₄ ELISA kit и TxV₂ ELISA kit (Enzo Life Sciences, USA). Уровни NO_x в сыворотке крови и KBBB оценивали в соответствии с методикой L.C. Griess et al. (1982). Фенотипирование лимфоцитов проводили методом проточной цитометрии в тесте с моноклональными антителами классов CD3+, CD4+, CD8+ и CD22+ с тест-системами ТОВ «Биомедспектр» (Москва, РФ). Спонтанную и АДФ-индуцированную АСТр изучали с использованием стандартного раствора аденозин-5-дифосфат динатриевой соли в концентрации 2,5 и 5 мкм/л на лазерном агрегометре НПФ «Биола» 230-LA.

Инструментальные методы обследования больных включали рентгенологическое исследование органов грудной клетки, бронхоскопию бронхоскопом «Olympus» (Япония), компьютерную спирометрию с оценкой обратимости бронхиальной обструкции в ингаляционном тесте с сальбутамолом (400 мкг) на аппарате «Microlab» (MIR, Италия). Сатурацию кислорода (SpO₂) у исследованных определяли аппаратом «Ютасокси» (Украина), средний корпускулярный объем эритроцитов (MCV) – на анализаторе «Sysmex» K-1000 (Япония). Астено-невротический синдром характеризовали с помощью опросников «Шкала астенического состояния» (ШАС) (Малкова Л. Д., 1977) и «Госпитальная шкала тревоги и депрессии» (HADS) (Zigmond A. S., 1983).

Степень ЛН определяли по рекомендациям Украинской Ассоциации фтизиатров и пульмонологов (Гаврисюк В. К. и соавт., 2004). Ультразвуковое исследование коленных суставов проводили с помощью аппарата «Esaote» (Голландия) по существующим рекомендациям (Shagam J.Y., 2011). Стадию ОА у больных с преимущественным поражением коленных суставов устанавливали по классификации Келлгрена-Лоуренса (1957). Выраженность болевого синдрома у пациентов с ОА оценивали по данным ВАШ, функциональное состояние суставов – по индексу Лекена (Lequesne M.G. et al., 1997) и опроснику Western Ontario and McMaster Universities (WOMAC) (Mc Connell S.

et al., 2001).

Математическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере с использованием статистических программ SPSS для Windows, версия 11 (Serial 31455927535892). Для сравнения результатов исследования при параметрическом распределении изучаемых величин использовали t-критерий Стьюдента, при непараметрическом – критерии Вилкоксона и Манна-Уитни.

Результаты исследований. Все больные ХОБЛ были курильщиками с индексом курения ($22,4 \pm 2,9$) пачка-лет. Длительность проявлений ХОБЛ равнялась ($6,6 \pm 0,7$) года. У больных с обострением ХОБЛ, коморбидной с ОА (основная группа), длительность ОА была равной ($3,3 \pm 0,4$) года. Период болезни ОА во II группе сравнения равнялся ($3,5 \pm 0,6$) года, курили 5 человек (16,7 %) с индексом курения ($3,4 \pm 0,3$) пачка-лет. У всех пациентов основной группы и II группы сравнения ОА был без синовита, в патологический процесс у них были вовлечены, в основном, крупные суставы – коленные, плечевые, голеностопные, в том числе, в сочетаниях.

При поступлении на стационарное лечение у всех больных (100 %) основной группы и I группы сравнения выявлялись общеинтоксикационный синдром с повышенной температурой тела до $37,5-37,8^{\circ}\text{C}$, потливостью, слабостью, разбитостью; респираторный синдром, который проявлялся кашлем с отделением вязкой мокроты гнойного характера и одышкой при небольшой физической нагрузке, а также астено-невротический – у 68,6 % больных. Во II группе сравнения астено-невротический синдром имел место в 30,6 % случаев. У всех пациентов (67-100 %) основной группы наблюдался суставной синдром с проявлениями в виде утренней скованности в течение 10 минут в коленных суставах. У 59 больных (88,1 %) основной группы, в том числе у 31 больного (88,6 %) подгруппы А и у 28 пациентов (87,5 %) подгруппы Б наблюдались боли в коленных суставах с интенсивностью по ВАШ $3,0 \pm 0,3$ см. При этом у больных основной группы показатель теста Лекена достигал $8,80 \pm 0,28$ баллов и был выше аналогичного в I группе сравнения в 5,5 раз ($p < 0,001$) и выше, чем во II группе сравнения, в 1,4 раза ($p < 0,05$). Индекс WOMAC в основной группе был равным $301,22 \pm 32,03$ баллов, во II группе сравнения – $236,80 \pm 31,13$ баллов. При лабораторном обследовании у всех больных основной группы выявлялись воспалительные изменения в анализах крови и мокроты. При фибробронхоскопическом обследовании у тех больных, которым оно было проведено в основной группе (49 больных), в 45 случаях (91,8 %) диагностировался гнойный эндобронхит и в 4 (8,2 %) – катарально-гнойный, что не отличалось от аналогичных показателей больных I группы сравнения.

По данным спирометрии ЛН I степени выявлялась у 13 больных (19,4 %) основной группы, в т.ч. у 7 пациентов (20 %) подгруппы А и у 6 (18,8 %) – подгруппы Б, при этом ЛН II степени – соответственно у 28 (80,0 %) и 26 (81,2 %) лиц, в среднем, – у 80,6 % пациентов. У больных I группы сравнения ЛН I степени по данным спирометрии выявлялась у 14 больных (21,9 %), а ЛН II степени – в 50 случаях (78,1 %). SpO_2 больных основной группы при

поступлении в стационар составляла $93,8 \pm 2,5$ %, I группы сравнения – $93,9 \pm 3,1$ % ($p > 0,05$). В тесте с 6-минутной ходьбой больные основной группы прошли дистанцию $316,4 \pm 14,8$ м, что было, в среднем, достоверно на 63,1 м или на 16,6 % ($p < 0,05$) меньше, чем у лиц I группы сравнения $379,5 \pm 17,3$ м, и на 19,4 % ($p < 0,05$) меньше, чем во II группе сравнения $392,8 \pm 19,3$ м. Суммарный показатель шкалы WOMAC у лиц основной группы был выше, чем во II группе сравнения, на 21,4 % ($p < 0,05$).

При лабораторных и инструментальных исследованиях в начале наблюдения показатели обеих подгрупп А и Б основной группы были сходными. В дальнейшем, при характеристике всех показателей до лечения будут указываться данные подгруппы А при сравнении с другими группами, а при описании результатов различных вариантов лечения – данные подгрупп А и Б.

При исследовании показателей клеточного иммунитета у пациентов подгрупп А и Б концентрация CD3+-клеток в абсолютных цифрах была самой низкой среди всех обследованных лиц, составляла, в среднем, $(0,92 \pm 0,03) \times 10^9$ /л, была ниже, чем у практически здоровых, в 1,4 раза ($p < 0,05$), и достоверно ниже, чем у пациентов I группы сравнения, в 1,13 раза ($p < 0,05$), а в относительных – была меньше, чем у здоровых, в 1,3 раза ($p < 0,05$) и достоверно меньше аналогичной в I группе сравнения в 1,1 раза. Абсолютный и относительный показатели Т-хелперов больных подгруппы А были ниже нормы в 1,7 раза ($p < 0,05$). Пул Т-цитотоксиков у пациентов подгрупп А и Б не отличался ни от показателей нормы, ни от аналогичных значений пациентов I группы сравнения. Сходные изменения клеточного иммунитета у пациентов с ХОБЛ, а также ХОБЛ с другой коморбидной патологией, отмечали и другие исследователи (Рекалова О.М. та співавт., 2015; Фархутдинов Ш.У., 2016). Изменения в субпопуляциях иммунокомпетентных клеток нашли отражение в снижении иммунорегуляторного индекса (ИРИ) у больных подгруппы А по сравнению с нормой в 1,8 раза ($p < 0,01$) и по сравнению с аналогичным больных I группы сравнения – в 1,5 раза ($p < 0,05$), а II группы сравнения – в 1,6 раза ($p < 0,05$). У больных II группы сравнения эти изменения были выражены менее значительно, что, очевидно, связано с низкоинтенсивным уровнем системного воспаления при ОА (Sturmer T. et al., 2004). Сдвиги клеточного иммунитета у пациентов в сочетании ХОБЛ и ОА могут быть рассмотрены как проявления вторичной иммунной недостаточности, на что указано и в других исследованиях (Кадушкин А.Г. и соавт., 2012; O'Boyle G. et al., 2012) и создает предпосылки для проведения рациональной иммунокоррекции.

У пациентов подгруппы А были выявлены слабые позитивные корреляционные связи количества иммунокомпетентных клеток с фенотипами CD3+ и CD4+ и уровнем ОФВ₁ – ($r = + 0,374$, $p < 0,05$) и ($r = + 0,329$, $p < 0,05$). При этом у больных с ХОБЛ без ОА корреляционная связь выявлялась только между уровнем CD3+-лимфоцитов и ОФВ₁ ($r = + 0,304$, $p < 0,05$), была слабее, чем в подгруппе А. Очевидно, за счет суммации действия провоспалительных медиаторов при сочетании ХОБЛ и ОА происходило более сильное угнетение

иммунной резистентности организма больных, что служило предпосылкой ухудшения бронхиальной проходимости. На это указывалось и в исследованиях особенностей клеточного иммунитета у больных ХОБЛ с коморбидной сердечно-сосудистой патологией (Амосова К.М. та співавт., 2007; Рекалова О.М. та співавт., 2015). У пациентов с сочетанием ХОБЛ и ОА отмечалась негативная корреляция CD3+-клеток с показателем боли по ВАШ при ходьбе ($r = -0,326$, $p < 0,05$), которой не было у пациентов II группы сравнения между уровнем CD3+-клеток и показателями ВАШ при ходьбе или в покое.

В крови пациентов подгруппы А концентрация IgE не отличалась от таковой у здоровых лиц и больных в I и II группах сравнения. Содержание IgA у больных подгруппы А и I и II групп сравнения существенно не отличалось от показателей здоровых лиц ($p > 0,05$). Концентрация IgM у пациентов подгруппы А была достоверно ниже, чем у здоровых, в 1,2 раза ($p < 0,05$) и ниже аналогичной в I и II группах сравнения в 1,3 раза ($p < 0,05$). Уровень IgG у обследованных из подгруппы А был достоверно сниженным по сравнению с условной нормой в 1,2 раза ($p < 0,05$), и ниже в 1,5 раза и в 1,3 раза ($p < 0,05$), чем в I и II группах сравнения соответственно, что, на наш взгляд, отражает несостоятельность неспецифической иммунной защиты у пациентов с коморбидностью ХОБЛ и ОА.

Концентрация общих циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в крови пациентов подгруппы А составляла $3,46 \pm 0,18$ г/л, была выше, чем в норме, в 1,9 раза и выше, чем в I группе сравнения, в 1,2 раза ($p < 0,05$) за счет увеличения, по сравнению с нормой, средне- и низкомолекулярных фракций ЦИК. Эти данные несколько отличаются от результатов иммунопатологических изменений у курящих лиц с ХОБЛ в других исследованиях (Скрипнік Л.М., 2013), что возможно объяснить его коморбидностью с ОА как отягощающим фактором течения ХОБЛ. Концентрация общих ЦИК в крови пациентов подгруппы А была 1,8 раза ($p < 0,05$) выше аналогичной во II группе сравнения, что отражает включение в патологический процесс еще одного – иммунокомплексного компонента воспаления (Дранник Г.Н., 2006). Достоверное повышение средне- и низкомолекулярных ЦИК у больных подгруппы А – в 2,3 и 2,1 раза ($p < 0,01$) от нормы в абсолютных цифрах и в 1,2 и 1,4 раза ($p < 0,05$) – в относительном исчислении соответственно, очевидно, является одним из рисков прогрессирования обоих компонентов коморбидности – ХОБЛ и ОА с учетом особенностей биологического действия ЦИК (Дранник Г.Н., 2006).

Значения IgE у всех обследованных лиц не превышали контрольных, что, очевидно, объясняется неаллергическим характером воспаления у этих больных и отмечено другими исследователями ХОБЛ (Скрипнік Л.М., 2013).

У больных подгруппы А имела место негативная корреляция слабой силы между концентрацией абсолютных значений среднемолекулярных ЦИК и ОФВ₁ ($r = -0,307$, $p < 0,05$), что может указывать на негативное влияние иммунокомплексного воспаления на состояние бронхиальной проходимости больных. У пациентов подгруппы А также выявлялась позитивная

корреляционная зависимость между индексом Лекена и уровнем мелкомолекулярных ЦИК ($r=+0,438$, $p<0,05$). У пациентов II группы сравнения такой корреляции выявлено не было.

Концентрация LTB_4 в крови лиц подгруппы А равнялась $8748,4\pm 462,3$ пг/мл, была выше аналогичной у практически здоровых лиц в 25,3 раза ($p<0,001$) и превышала уровень лиц I группы сравнения в 1,5 раза ($p<0,05$) и таковую у лиц II группы сравнения в 12,8 раза ($p<0,001$). Между содержанием LTB_4 в сыворотке крови больных подгруппы А и их значениями $ОФВ_1$ выявлялась сильная отрицательная корреляционная связь ($r=-0,812$, $p<0,05$).

У обследованных подгруппы А значения TxB_2 в сыворотке крови достигли $2858,4\pm 118,2$ пг/мл, были выше, чем в норме, в 11,8 раз ($p<0,001$) и превышали аналогичные в I и II группах сравнения в 1,3 раза ($p<0,05$) и 7,9 раз ($p<0,001$) соответственно. Значительное превышение уровня в крови LTB_4 по сравнению с его значениями у больных ОА (Козинська І.А., 2006), очевидно, можно объяснить коморбидностью ХОБЛ и ОА.

Содержание LTB_4 и TxB_2 в моче пациентов подгруппы А было достоверно выше, чем у здоровых лиц в I и II группах сравнения, и подтверждало системный характер воспаления у больных с коморбидной патологией.

Позитивные средней силы корреляционные связи между содержанием в крови TxB_2 и LTB_4 у пациентов с ХОБЛ, сочетанной с ОА, и ХОБЛ отображали взаимоусиливающее влияние эйкозаноидов с провоспалительным действием как медиаторов системного воспаления у пациентов.

У больных подгруппы А показатель MCV составлял $98,4\pm 2,1$ fL и был достоверно больше нормы на 15,0 %, а также больше аналогичных в I группе сравнения на 9,3% ($p<0,05$) и во II – на 13,4 % ($p<0,05$). Повышение MCV создавало предпосылки к сладжу эритроцитов в микроциркуляторном русле и к ухудшению микрореологических свойств крови. На этот факт у пациентов с ХОБЛ указывалось в исследованиях Гаврисюка В.К. (2004).

У пациентов подгруппы А все показатели спонтанной и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов были повышенными со снижением показателя степени дезагрегации (среднего радиуса дезагрегации – СРДА) от референтной нормы в 1,4 раза ($p<0,05$), что согласуется с исследованиями Меренковой Е. А., Моногаровой Н.Е. (2006) и Приваловой Е.В. с соавт. (2010). Изменения показателей АСТр в сторону усиления агрегации создавали предпосылки для формирования синдрома гиперагрегации у исследованных больных с обострением ХОБЛ, сочетанной с ОА. Этот факт подчеркивает необходимость применения дополнительных средств, способствующих дезагрегации тромбоцитов, улучшению микроциркуляции у пациентов с сочетанием ХОБЛ и ОА.

Концентрация NO_x в сыворотке крови у больных подгруппы А была достоверно выше аналогичного показателя здоровых лиц на 12,0 %, но ниже, чем у исследованных I группы сравнения, на 14,4 % ($p<0,05$). Концентрация NO_x в КВВВ пациентов подгруппы А была самой высокой среди всех

исследованных больных и равнялась $11,41 \pm 2,32$ мкмоль/л, превышая норму в 2,8 раза ($p < 0,01$) и аналогичную в I и II группах сравнения в 1,3 раза и в 1,2 раза ($p < 0,05$) соответственно. Концентрация NO_x в КВВВ у пациентов подгруппы А была выше, чем аналогичная у больных I группы сравнения. Эти данные указывают на более интенсивные проявления системного нитрозивного стресса у лиц с коморбидностью ХОБЛ и ОА, что согласуется с данными других исследователей (Амирова Э.Ф., Фархутдинов У.Р., 2016). Величина NO_x была сопряжена со степенью проявлений ЛН у исследованных больных. Так, у пациентов подгруппы А с ЛН I степени уровень NO_x в сыворотке крови в 1,5 раза ($p < 0,05$) и в КВВВ – в 3,3 раза ($p < 0,01$) превышал контрольные значения. У больных подгруппы А с ЛН II степени концентрация NO_x в сыворотке крови была ниже, чем у здоровых, в 1,4 раза ($p < 0,05$) а в КВВВ – выше в 2,3 раза ($p < 0,01$). Наиболее низкие показатели NO_x в сыворотке крови у больных с коморбидностью ХОБЛ и ОА, имевших ЛН II степени, очевидно, были связаны, с одной стороны, с пониженной функцией эндотелиальной NO-синтазы, а с другой – с истощением субстрата для синтеза NO в сосудистом русле, что может отражать проявления эндотелиальной дисфункции у больных с коморбидностью ХОБЛ и ОА, согласуется с данными при коморбидности ХОБЛ с другими состояниями (Кузубова Н.А. и соавт., 2013) и требует коррекции с применением донаторов оксида азота.

Таким образом, обострение ХОБЛ, коморбидной с ОА, сопровождалось развитием вторичной иммунной недостаточности за счет снижения показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета, формированием иммунокомплексного компонента воспаления, синдрома гиперагрегации с участием двух типов клеток – тромбоцитов и эритроцитов, а также системного нитрозивного стресса с развитием дисбаланса системы оксида азота при ЛН II степени. Все это создавало предпосылки для введения пациентам в терапию обострения ХОБЛ, коморбидного с ОА, препаратов пентоксифиллина пролонгированного и L-аргинина.

После проведенного лечения обострения у пациентов подгруппы Б, получавших комплексное лечение, были получены более выраженные позитивные результаты, чем у пациентов подгруппы А, которым назначались только базисные препараты.

При оценке клинических данных, при однонаправленном снижении выраженности респираторного синдрома больных подгруппы Б реже беспокоили кашель и одышка, ЛН I степени у больных в подгруппе Б диагностировалась в 11 случаях (34,4 %) или в 1,3 раза чаще, чем в подгруппе А, – в 9 случаях (25,7 %). Общеинтоксикационный синдром в подгруппе Б остался у 5 пациентов (15,6 %), а в подгруппе А – у 10 больных (28,5%) в виде слабости и потливости. Проявления астено-невротического синдрома сохранялись у 13 пациентов (40,6 %) подгруппы Б и у 20 лиц (57,1 %) подгруппы А. Значительную позитивную динамику респираторного и астено-невротического синдромов у лиц подгруппы Б в сравнении с пациентами подгруппы А объясняли позитивным воздействием комплексного лечения на снижение

уровня воспаления при лечении обострения ХОБЛ. Влияние терапии обострения на суставной синдром характеризовалось уменьшением болей в суставах и ограничения движений у всех больных обеих подгрупп. Так, в подгруппах А и Б было отмечено снижение боли по ВАШ от исходного уровня при движениях, в среднем, в 2,7 раза и 3,2 раза ($p < 0,01$) соответственно при отсутствии изменений болевого синдрома в покое. Срок лечения в стационаре больных подгруппы А составил $14,8 \pm 0,9$ дней, а больных подгруппы Б – $12,9 \pm 0,4$ дней или, в среднем, на 1,9 дня меньше.

После курса комплексной терапии в подгруппе Б субпопуляция CD3+ лимфоцитов в абсолютных цифрах достоверно возросла от исходной на 15,3 %, или вдвое интенсивнее по сравнению с таковой в подгруппе А (на 7,6 %), в относительных – на 17,1 %, что можно связать с иммуномодулирующим эффектом L-аргинина (Luiking Y. C. et al., 2005), но осталась достоверно ниже, чем у практически здоровых, на 15,9 % и 13,1 % соответственно, что свидетельствовало о сохранении вторичного иммунодефицита. Пул Т-хелперов в абсолютном и относительном исчислении в подгруппе Б на фоне комплексного лечения возрос соответственно на 35,4 % и 48,9 %, сохранился ниже нормы, но превысил показатели в подгруппе А на 14,0 % и 11,3 % при отсутствии динамики со стороны лимфоцитов с фенотипом CD8+. В результате, ИРИ у больных подгруппы Б увеличился на 29,8 % от начального, стал выше, чем в подгруппе А, на 12,1 %, однако, остался достоверно ниже нормы на 26,0 %. Корреляционные связи, которые имели место у пациентов обеих подгрупп, А и Б в начале лечения, между концентрацией в крови клеток с фенотипами CD3+ и CD4+ и уровнем ОФВ₁ – ($r = +0,374$, $p < 0,05$) и ($r = +0,329$, $p < 0,05$) укрепились в обеих подгруппах соответственно: ($r = +0,396$, $p < 0,05$) и ($r = +0,426$, $p < 0,05$). У пациентов обеих подгрупп исчезла корреляция значений в крови CD3+-клеток с показателем боли по ВАШ при ходьбе, которая была в начале наблюдения ($r = -0,326$, $p < 0,05$).

После проведенного курса комплексной терапии обострения ХОБЛ концентрация IgG в крови пациентов подгруппы Б возросла до нижней границы нормы, чего не наблюдалось у больных в подгруппе А, при несущественной динамике IgA и IgM в обеих подгруппах.

Общее количество ЦИК у больных подгруппы Б к завершению комплексного лечения снизилось от исходного в 1,3 раза ($p < 0,05$), с нормализацией относительного количества средне- и абсолютного – мелкомолекулярных ЦИК без существенной динамики ЦИК в подгруппе А.

После курса комплексной терапии у больных подгруппы Б уровень ЛТВ₄ в крови снизился в 2,9 раза от исходного, однако, продолжил превышать норму в 8,6 раза ($p < 0,001$), но был ниже, чем в подгруппе А, в 1,4 раза ($p < 0,05$). Содержание ТхВ₂ у больных подгруппы Б на фоне комплексного лечения достоверно снизилось в 1,7 раза от начального и стало ниже, чем в подгруппе А, в 1,2 раза, однако, продолжило быть выше, чем у здоровых, в 6,8 раза ($p < 0,001$). Это свидетельствовало о более значимом снижении выраженности системного воспаления у пациентов подгруппы Б, чем в подгруппе А. Концентрации ЛТВ₄

и TxB_2 в моче пациентов обеих подгрупп возросли, более существенно – в подгруппе Б.

У больных подгруппы Б на фоне комплексного лечения величина MCV снизилась до $91,4 \pm 1,5$ fL, но осталась выше, чем у здоровых, на 6,8 % и выше, чем в подгруппе А, на 3,5 %. Повышенные значения MCV создавали предпосылки к сладжу эритроцитов в микроциркуляторном русле и к ухудшению микрореологических свойств крови (Коломоец М.Ю., Шумко Т.С., 2004).

Большинство показателей ACr у пациентов подгруппы Б на фоне комплексного лечения снизились, CRDA и время максимальной агрегации по кривой среднего радиуса (CRt) достигли референтной нормы, а в подгруппе А остались повышенными, сохраняя угрозу для развития синдрома гиперагрегации.

Содержание NO_x в сыворотке крови больных подгруппы Б достоверно снизилось на 11,8 % от начального и достигло значений практически здоровых лиц. В то же время у пациентов подгруппы А концентрация NO_x снизилась незначительно и осталась выше, чем в подгруппе Б, на 9,3 %. В КВВВ пациентов подгруппы Б уровень NO_x на фоне комплексного лечения уменьшился в 1,9 раза ($p < 0,05$) и стал ниже, чем в подгруппе А, в среднем, в 1,5 раза ($p < 0,05$), что свидетельствовало о более интенсивном снижении выраженности у них локального нитрозивного стресса, чем в подгруппе А. Описанные выше изменения произошли на фоне изменения структуры ЛН у пациентов исследованных подгрупп – ЛН I степени в подгруппе Б, по данным спирограммы, перед выпиской из стационара регистрировалась у 11 человек (34,4 %), а ЛН II – в 20 случаях (62,5 %), что было меньше, чем в подгруппе А, в 1,2 раза.

Отрицательная корреляция между показателем NO_x в сыворотке крови и OFV_1 больных подгруппы А ($r = -0,332$, $p < 0,05$), что была в начале лечения, к выписке из стационара ослабела ($r = -0,304$, $p < 0,05$), а у больных подгруппы Б – исчезла.

Таким образом, комплексное лечение с добавлением к базисным средствам препаратов L-аргинина и пентоксифиллина пролонгированного способствовало более полному клиническому восстановлению пациентов с обострением ХОБЛ, коморбидной с ОА, которые его получали. Однако, несмотря на частичное восстановление показателей спонтанной и АДФ-индуцированной ACr , уменьшение MCV , нормализацию уровня NO_x в сыворотке крови, уменьшение его в КВВВ, более значимом, чем в подгруппе А, увеличение показателей клеточного иммунитета и изменение в позитивную сторону значений средне- и низкомолекулярных фракций ЦИК и иммуноглобулинов, снижение уровня эйкозаноидов с провоспалительным и проагрегантным действием, у больных этой подгруппы сохранялось вторичное иммунодефицитное состояние, которое свидетельствовало о нестабильности клинической ремиссии и высокой вероятности обострений ХОБЛ. Для

иммунокоррекции пациентам подгруппы Б был назначен на амбулаторном этапе препарат ГМДП.

Через 1 месяц после выписки из стационара и проведения 10-дневной медицинской реабилитации слабость, утомляемость и потливость сохранялись у 5 пациентов (15,6 %) подгруппы Б и у 8 больных (22,9 %) подгруппы А. Респираторный синдром с приступами затрудненного дыхания при физической нагрузке и при смене метеоусловий имел место у всех больных, кашель с отделением мокроты беспокоил всех пациентов. Однако, слизисто-гноной мокрота была только у 17 человек (53,1 %) подгруппы Б, что было реже, чем в подгруппе А (23 пациента – 65,7 %), в 1,2 раза. Проявления астено-невротического синдрома сохранялись у 9 обследованных (28,1 %) подгруппы Б и у 14 лиц (40,0 %) подгруппы А.

В обеих подгруппах произошел рост количества больных с ЛН I в 1,3 раза, однако, количество больных с более глубокими функциональными нарушениями в подгруппе Б было меньше, в среднем, в 1,2 раза ($p < 0,05$). Так, ЛН II степени по данным спирограммы в подгруппе Б сохранялась у 18 пациентов (56,2 %) и в подгруппе А – у 23 больных (65,7 %). Больные подгруппы Б в тесте с 6-минутной ходьбой после курса лечения обострения ХОБЛ прошли расстояние $435,1 \pm 14,6$ м или на 47,4 м больше исходного и на 24,1 м больше, чем в подгруппе А. У больных подгрупп А и Б позитивная динамика индекса Лекена в период лечения обострения ХОБЛ сменилась негативной за счет возрастания интенсивности болевого синдрома при стоянии, уменьшения функциональных возможностей пациентов за счет уменьшения объема получаемой противовоспалительной терапии. Но индекс Лекена у пациентов подгруппы Б был достоверно ниже, чем в подгруппе А, на 9,1 %.

У исследованных подгруппы Б, которые получали медицинскую реабилитацию с дополнением к базисным средствам препарата ГМДП, популяция CD3+-лимфоцитов в абсолютных числах возросла на 11,3 % от исходных значений, однако, осталась достоверно ниже нормы на 6,3 %. Тем не менее, общая популяция иммунокомпетентных клеток у лиц подгруппы Б после 1 месяца наблюдения стала больше по сравнению с аналогичной в подгруппе А на 14,6 %, что наблюдали и Сизякина Л.П., Урбан Е.О. (2009). В относительном исчислении общий пул лимфоцитов с фенотипом CD3+ у больных подгруппы Б вырос до нижней границы условной нормы. В то же время относительные цифры CD3+-клеток у пациентов подгруппы А остались ниже нормы на 18,3 %.

Субпопуляция лимфоцитов с фенотипом CD4+ в абсолютных цифрах у пациентов подгруппы Б увеличилась на 16,9 % от начальной, но осталась достоверно ниже, чем у практически здоровых лиц, на 9,5 %. Однако, в абсолютных цифрах количество Т-хелперов у пациентов подгруппы Б стало превышать аналогичное в подгруппе А на 26,2 %. В относительном исчислении значения иммунокомпетентных клеток с фенотипом CD4+ пациентов подгруппы Б увеличились на 17,9 % от исходных, были выше, чем в подгруппе А, на 23,1 %, и достигли нижних значений нормы. Концентрация Т-цитотоксиков у пациентов подгруппы Б незначительно колебалась как в

абсолютном, так и в относительном исчислении, около значений условной нормы. Аналогичная динамика величины субпопуляции лимфоцитов-цитотоксиков отмечалась и у больных подгруппы А. Изменения в субпопуляционном составе иммунокомпетентных клеток под влиянием лечения с дополнением базисных средств препаратом ГМДП привели к возрастанию ИРИ у больных подгруппы Б на 22,3 % от исходного. Однако, он остался ниже условной нормы на 9,5 %, в то же время превысил ИРИ пациентов подгруппы А на 24,8 %.

Концентрации IgA, IgM и IgG у больных подгруппы Б достигли референтной нормы, а у пациентов подгруппы А – остались ниже нее. Значения общего количества ЦИК у больных подгруппы Б хоть и остались выше нормы, однако, фракции средне- и мелкомолекулярных ЦИК, в основном, достигли референтной нормы, чего не наблюдалось у лиц из подгруппы А.

Число пациентов подгруппы Б, перенесших обострение в течение года после амбулаторного лечения ГМДП, уменьшилось в 1,6 раза ($p < 0,05$) по сравнению с подгруппой А: обострение было отмечено у 7 пациентов (21,9 %) и у 12 человек (34,3 %) соответственно. При этом у больных подгруппы Б период после выписки из стационара до обострения составил $16,2 \pm 0,7$ мес., что, в среднем, на 4,5 мес. дольше, чем в подгруппе А – $11,7 \pm 0,9$ мес., и потенциально увеличивает шансы этих больных на большую продолжительность жизни (Авдеев С.Н., 2013).

ВЫВОДЫ

В диссертации представлено решение актуальной задачи внутренней медицины – повышения эффективности лечения больных ХОБЛ, сочетанной с ОА, путем клинически и патогенетически обоснованного включения в стандартную терапию обострения ХОБЛ, сочетанной с ОА, препаратов L-аргинина и пентоксифиллина пролонгированного, а для медицинской реабилитации таких больных на амбулаторном этапе – препарата глюкозаминилмурамилдипептида.

1. У всех пациентов с обострением ХОБЛ, сочетанной с ОА, наблюдаются общеинтоксикационный и респираторный синдромы в 100 % случаев, астено-невротический – в 68,6 % случаев, суставной синдром в 100 % случаев с преимущественным поражением коленных суставов, выраженностью боли при ходьбе по ВАШ $3,0 \pm 0,3$ см и функциональной недостаточностью суставов по шкале WOMAC $301,22 \pm 32,03$ баллов. У больных с коморбидностью ХОБЛ и ОА в 80,6 % случаев наблюдается ЛН II степени.

2. У больных с обострением ХОБЛ в ассоциации с ОА, развивается вторичная иммунная недостаточность за счет клеточного и гуморального звеньев иммунитета: с достоверным снижением в крови абсолютного и относительного уровня клеток с фенотипом CD3⁺ в 1,4 и 1,3 раза ($p < 0,05$) соответственно, CD4⁺ – в 1,7 раза при значениях CD8⁺-лимфоцитов в пределах нормы, уменьшением иммунорегуляторного индекса в 1,8 раза ($p < 0,05$) и снижением уровня неспецифической иммунной защиты с уменьшением концентрации IgG и IgM в 1,5 и 1,3 раза ($p < 0,05$) от нормы.

3. Период обострения ХОБЛ, коморбидной с ОА, у больных дополняется формированием иммунокомплексного компонента воспаления с повышением уровня общих ЦИК до $3,46 \pm 0,18$ г/л за счет увеличения абсолютных значений их средне- и низкомолекулярных фракций в 2,3 и 2,1 раза соответственно ($p < 0,01$), относительных – в 1,2 и 1,4 раза соответственно ($p < 0,05$).

4. Системное воспаление у пациентов с обострением ХОБЛ, сочетанной с ОА, характеризуется повышением в крови концентрации ЛТВ₄ до $8748,4 \pm 462,37$ пг/мл или в 25,3 раза выше нормы ($p < 0,001$), уровнем ТхВ₂ – до $2858,4 \pm 118,2$ пг/мл или в 11,8 раза выше нормы с повышенными значениями ЛТВ₄ и ТхВ₂ в моче.

5. У пациентов с обострением ХОБЛ, ассоциированной с ОА, отмечается развитие гиперагрегационного синдрома с увеличением МСV эритроцитов на 15,0 % и повышением спонтанной и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, а также со снижением степени дезагрегации СРДА до $26,8 \pm 2,7$ % или в 1,4 раза от нормы.

6. При обострении ХОБЛ, сочетанной с ОА, имеет место нитрозивный стресс с повышением концентрации метаболитов оксида азота в крови на 12,4 % и в КВВВ – в 2,8 раза от нормы, а также – дисбаланс метаболизма оксида азота у больных с ЛН II степени со снижением уровня его метаболитов в крови в 1,4 раза и увеличением в КВВВ – в 2,3 раза ($p < 0,01$).

7. Комплексное лечение пациентов с обострением ХОБЛ, сочетанной с ОА, уменьшает проявления респираторного синдрома с возрастанием количества больных с ЛН I степени в 1,3 раза по сравнению с больными, которые его не получали, и увеличением расстояния в тесте с 6-минутной ходьбой – на 24 м, а также увеличением, но не нормализацией всех показателей клеточного и гуморального иммунитета, уменьшением спонтанной и нормализацией АДФ-индуцированной агрегационной способности тромбоцитов, снижением количества метаболитов оксида азота в сыворотке крови и КВВВ, а также сокращением срока лечения в стационаре, в среднем, на 1,9 дней.

8. Проведение медицинской реабилитации с назначением препарата ГМДП способствует уменьшению количества больных с ЛН II степени в 1,2 раза, нормализации относительных значений CD3⁺ и CD4⁺-лимфоцитов, уровня всех иммуноглобулинов, средне- и низкомолекулярных ЦИК, увеличению ИРИ и удлинению периода до следующего обострения ХОБЛ у больных на 4,5 мес.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Критериями необходимости включения в базисное лечение ХОБЛ, сочетанной с ОА, препаратов пентоксифиллина пролонгированного и L-аргинина является повышение уровня ТхВ₂ до $2858,4 \pm 118,2$ пг/мл, ЛТВ₄ – до $8748,4 \pm 462,3$ пг/мл, увеличение показателя СПсп в 5,4 раза от нормы, NO_x в крови – на 12,4 %.

2. Прогностическими показателями прогрессирования ХОБЛ, сочетанной с ОА, является уровень в сыворотке крови больных ЛТВ₄ выше $2978,3 \pm 349,7$

пг/мл, ТхВ₂ – 1638,5±122,7 пг/мл и показателя спонтанной агрегации (СПсп) выше 2,28 % после лечения обострения ХОБЛ.

3. Больным с обострением ХОБЛ, сочетанной с ОА, после выписки из стационара рекомендуется проводить медицинскую реабилитацию с назначением препарата ГМДП в дозе 1 мг утром натощак в течение 10 дней. Курсовую реабилитацию целесообразно повторять не реже 1 раза в год.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в рецензируемых научных изданиях

1. Победьонна Т.А. ХОЗЛ і остеоартроз: до питання щодо патогенетичних основ коморбідності [Текст] / Победьонна Т.А. // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології // Зб. наук. праць: Київ – Луганськ, 2012. – Вип. 6 (114). – С.635–646.

2. Скиба Т.А. Перспективи лікування хронічного обструктивного захворювання легень, поєданого з остеоартрозом [Текст] / Т.А. Скиба // Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. – 2014. – № 2 (4). – С. 525–529.

3. Скиба Т.А. Состояние клеточного иммунитета у больных ХОБЛ, сочетанной с остеоартрозом [Текст] / Т.А. Скиба // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2016. – Т.11, № 3. – С. 401–404.

4. Скиба Т.А. Состояние метаболизма оксида азота у больных ХОБЛ, сочетанным с остеоартрозом [Текст] / Т.А. Скиба // Врач–Аспирант. – 2017. – № 1.1 (80) – С. 126–132.

5. Скиба Т.А. Коморбидность при ХОБЛ: выбор эффективной терапии [Текст] / Т.А. Скиба // Проблеми екологічної та медичної генетики та клінічної імунології // Зб. наук. праць: Київ – Луганськ, 2016. – Вып. 2 (134). – С. 146–151.

Публикации в других изданиях

6. Скиба Т.А. Показатели гуморального иммунитета больных ХОБЛ в сочетании с остеоартрозом [Текст] / Т.А. Скиба // Проблеми екологічної та медичної генетики та клінічної імунології // Зб. наук. праць: Київ – Луганськ, 2016. – Вып. 3 (135). – С. 18–24.

Патенты

7. Скиба Т.А.Спосіб лікування хронічного обструктивного захворювання легень, поєданого з остеоартрозом / Т.А. Скиба, І.І. Покришка, Ю.І. Вагіна // Патент на корисну модель № 96897 Заявл. 11.08.2014, № у 2014 09005. Опубл. 25.02.2015, Бюл. № 4 (МПК А61 В 5/0205 (2006.01)).

8. Скиба Т.А. Спосіб медичної реабілітації хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, поєдане з остеоартрозом / Т.А. Скиба, І.П. Стрекозова, І.І. Покришка, І.А. Лавринчук // Патент на корисну модель № 96893 Заявл. 11.08.2014, № у 2014 08991. Опубл. 25.02.2015, Бюл. № 4 (МПК А61 В 5/0205 (2006.01)).

9. Скиба Т.А. Спосіб діагностики загострення ХОЗЛ, поєданого із остеоартрозом / Т.А. Скиба, І.І. Покришка, Ю.І. Вагіна // Патент на корисну модель № 96896 Заявл. 11.08.2014, № у 2014 09003. Опубл. 25.02.2015, Бюл. № 4 (МПК А61 В 5/0205 (2006.01)).

Публикации апробационного характера

10. Победьонна Т.А. Захворюваність на ХОЗЛ та екологія промислового регіону [Текст] / Т.А. Победьонна // Матер. XIV конгресу СФУЛТ 04-06 жовтня 2012 р., м. Донецьк: Донецьк-Київ-Чикаго, 2012. – С.159-160.

11. Скиба Т.А. Сучасні напрями лікування ХОЗЛ, поєданого з остеоартрозом [Текст] / Т.А. Скиба // Матер. V З'їзду фтизіатрів і пульмонологів України 6–8 листопада 2013 р., м. Київ // Укр. пульмонол. журн. – 2013. – додаток до № 3. – С. 219.

12. Скиба Т.А. Особливості стану рухового апарату у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, поєдане із деформуючим остеоартрозом [Текст] / Т.А. Скиба: Матер. XII з'їзду ВУЛТ, м. Київ, 2013 // Укр. Медичні Вісті. – 2013 (січень-грудень). – Т. 10, число 1–4 (76–79). – С. 138.

13. Скиба Т.А. Навколишнє середовище та захворюваність на ХОЗЛ [Текст] / Т.А. Скиба: Матер. XV конгресу СФУЛТ 04-06 жовтня 2012 р., м. Чернівці: Чернівці-Київ-Чикаго, 2012 // Укр. Медичні Вісті. – 2014 (січень-грудень). – Т. 1, число 1–4 (80–83). – С. 140–141.

14. Скиба Т.А. Можливі напрями медичної реабілітації хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, поєдане з остеоартрозом [Текст] / Т.А. Скиба // Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції «Нове у медицині сучасного світу» 28-29 листопада 2014: Львів, 2014. – С. 94–95.

15. Скиба Т.А. Клінічні особливості ХОЗЛ, поєданого із остеоартрозом [Текст] / Т.А. Скиба // Збірка тез Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю «Сучасні аспекти медицини і фармації – 2014», м. Запоріжжя, 2014. – С. 138.

16. Скиба Т.А. Можливості статистичної обробки даних при вивченні хронічного обструктивного захворювання легень, поєданого з остеоартрозом [Текст] / Т.А. Скиба // SIAD-2014 під ред. В.К. Івченка. – Луганськ, 2014. – С. 61–62.

17. Скиба Т.А. Можливості комплексної терапії хворих на загострення ХОЗЛ, поєданого з остеоартрозом [Текст] / Т.А. Скиба // Матер. наук.-практ. конф. «Медична наука та практика XXI століття, м. Київ, 6-7 лютого 2015. – С. 83.

18. Skiba T.A. State of eicosanoids in patients of chronic obstructive pulmonary disease, combined with osteoarthritis [Text] / T.A. Skiba // Mather. of VIII Congress of phthysiologists and pulmonologists of Uzbekistan, 6-8 of May 2015. – Abstract Book. – 2015. – Abs. 378. – P. 293.

19. Скиба Т.А. Сучасні напрями медичної реабілітації хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, сполучене з деформуючим остеоартрозом

[Текст] / Т.А. Скиба // Тези наук. доповідей наук.-практ. конф. «Актуальні питання внутрішньої медицини». – Дніпропетровськ, 26-27 травня 2015. – С. 125–127.

20. Скиба Т.А. Эффективность иммунореабилитации больных хронической обструктивной болезнью легких, сочетанной с остеоартрозом [Текст] / Т.А.Скиба // Матер. XXIII Конгресса «Человек и лекарство», Москва: Видокс, 2016. – С. 24

21. Скиба Т.А. Современные подходы к дифференциальной диагностике синдрома бронхиальной обструкции [Текст] / Г.П. Победенная, Т.А. Скиба // Матер. 3-го съезда СКФО. – Ставрополь, 19-20 мая 2016. – С. 98-99.

22. Скиба Т.А. Механизмы развития эндотелиальной дисфункции у больных ХОБЛ, ассоциированной с остеоартрозом [Текст] / Т.А. Скиба // Сборник трудов конгресса. XXVI Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Под ред. акад. А.Г. Чучалина – М.: ДизайнПресс, 2016. – С. 198–199.

23. Скиба Т.А. «Применение глюкозаминилмурамилдипептида (ликопида) для профилактики обострений хронической обструктивной болезни легких, сочетанной с остеоартрозом» [Текст] / Т.А. Скиба, Л.Н. Кострюкова // Информационное письмо. – Луганск, 2017. – 5 с.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АСТр	–	агрегационная способность тромбоцитов
ВАШ	–	визуально-аналоговая шкала
ГМДП	–	глюкозаминилмурамилдипептид
ИРИ	–	иммунорегуляторный индекс
ЛН	–	легочная недостаточность
ОА	–	остеоартроз
ОФВ ₁	–	объем форсированного выдоха за первую секунду
СПсп	–	спонтанная агрегация
СРДА	–	средний радиус дезагрегации
ХОБЛ	–	хроническая обструктивная болезнь легких
ЦИК	–	циркулирующие иммунные комплексы
Ig	–	иммуноглобулины
LT	–	лейкотриен
МСV	–	средний корпускулярный объем эритроцитов
Tx	–	тромбоксан