

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ЛУГАНСКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ГУ «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»**

На правах рукописи

СКИБА ТАТЬЯНА АНАТОЛЬЕВНА

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

14.01.04 – внутренние болезни

**Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

КОЛЧИН Юрий Николаевич

*Экземпляр диссертации
идентичен по содержанию
с другими экземплярами,
которые были представлены
в диссертационный совет*

Ученый секретарь

диссертационного совета



Мунт

Матвеева С.В.

ЛУГАНСК – 2017

СОДЕРЖАНИЕ	стр.
СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВСТУПЛЕНИЕ.....	6
РАЗДЕЛ 1. Современный взгляд на клинические и патогенетические характеристики хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и остеоартроза (ОА) (обзор литературы).....	13
1.1. Эпидемиологические, клинические и патогенетические особенности ХОБЛ и ОА.....	13
1.2. Современные подходы к лечению ХОБЛ и ОА, предпосылки введения в комплексное лечение препаратов L-аргинина и пентоксифиллина пролонгированного.....	26
РАЗДЕЛ 2. Материал и методы исследования.....	39
2.1. Клиническая характеристика исследованных больных.....	39
2.2. Методы исследования, контрольная группа и математическая обработка полученных результатов.....	48
РАЗДЕЛ 3. Клиническая характеристика течения ХОБЛ, сочетанной с ОА, и влияние на нее базисных средств лечения.....	58
РАЗДЕЛ 4. Патогенетическая характеристика ХОБЛ, сочетанной с ОА..	76
4.1. Состояние показателей клеточного иммунитета.....	76
4.2. Состояние показателей гуморального иммунитета.....	80
4.3. Состояние эйкозаноидов – лейкотриена В ₄ и тромбоксана В ₂	83
4.4. Состояние цитологических показателей.....	89
4.5. Состояние метаболизма оксида азота у пациентов с ХОБЛ, сочетанной с ОА.....	93
РАЗДЕЛ 5. Влияние лечения с дополнением L-аргинина и пентоксифиллина на основные клинические и патогенетические показатели у больных ХОБЛ, сочетанной с ОА.....	99

5.1. Влияние комплексного лечения на клинические показатели течения ХОБЛ, сочетанной с ОА.....	99
5.2. Влияние комплексного лечения на показатели клеточного иммунитета.....	106
5.3. Влияние комплексного лечения на показатели гуморального иммунитета.....	109
5.4. Влияние комплексной терапии на состояние эйкозаноидов в сыворотке крови и моче исследованных больных.....	112
5.5. Влияние комплексного лечения на состояние цитологических показателей.....	116
5.6. Влияние комплексного лечения на состояние метаболитов оксида азота у пациентов с ХОБЛ, сочетанной с ОА.....	119
РАЗДЕЛ 6. Влияние медицинской реабилитации с применением глюкозаминилмурамилдипептида на состояние основных клинических и патогенетических показателей больных ХОБЛ, сочетанной с ОА.....	129
6.1. Влияние медицинской реабилитации на клинические показатели больных ХОБЛ, сочетанной с ОА.....	129
6.2. Влияние медицинской реабилитации на показатели клеточного иммунитета пациентов с ХОБЛ, сочетанной с ОА.....	134
6.3. Влияние медицинской реабилитации на показатели гуморального иммунитета больных с сочетанием ХОБЛ и ОА.....	137
АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ ...	144
ВЫВОДЫ	160
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	162
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	163

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АСТр	—	агрегационная способность тромбоцитов
АК	—	арахидоновая кислота
АД	—	артериальное давление
ВАШ	—	визуально-аналоговая шкала
ГКС	—	глюкокортикостероиды
ЖЕЛ	—	измененная емкость легких
ИБС	—	шемическая болезнь сердца
ИРИ	—	иммунорегуляторный индекс
КВВВ	—	конденсат влаги выдохнутого воздуха
ЛН	—	легочная недостаточность
ЛПНП	—	липопротеиды низкой плотности
ММП	—	матриксные металлопротеиназы
ОА	—	остеоартроз
ОФВ₁	—	бъем форсированного выдоха за 1 сек.
СОЭ	—	корость оседания эритроцитов
СРБ	—	С-реактивный белок
СРАадф	—	показатель АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов
СРАсп	—	показатель спонтанной агрегации тромбоцитов
СРМНадф	—	максимальный наклон кривой среднего радиуса АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов
СРМНсп	—	максимальный наклон кривой среднего радиуса спонтанной агрегации тромбоцитов
СРt	—	время максимальной агрегации по кривой среднего радиуса
СРДА	—	степень дезагрегации
ТБД	—	трахеобронхиальное дерево
УЗИ	—	ультразвуковое исследование

ФВД	—	функция внешнего дыхания
ФДЭ	—	фосфодиэстераза
ФЖЕЛ	—	форсированная жизненная емкость легких
ФНП-α	—	туморнекротизирующий фактор- α
ХОБЛ	—	хроническая обструктивная болезнь легких
ЧД	—	частота дыхания
ЧСС	—	частота сердечных сокращений
ЦИК	—	циркулирующие иммунные комплексы
ЭДТА	—	этилендиаминтетраацетат
САТ-тест	—	тест оценки ХОБЛ (COPD Assessment Test)
CD3+	—	общая популяция Т-лимфоцитов
CD4+	—	Т-лимфоциты хелперы
CD8+	—	Т-лимфоциты супрессоры
Ig	—	иммуноглобулины
LT	—	лейкотриены
MEF₇₅, MEF₅₀, MEF₂₅	—	мгновенные максимальные скорости выдоха на уровне 75 %, 50 % и 25 % от ФЖЕЛ
MCV	—	средний корпускулярный объем эритроцитов
SpO₂	—	сатурация кислорода
Th	—	Т-лимфоциты-хелперы
Tx	—	тромбоксан

ВСТУПЛЕНИЕ

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 [139, 140, 153, 154]. На сегодняшний день ХОБЛ – одно из самых распространенных заболеваний человека, которым по данным ВОЗ поражено 0,8% населения планеты, преимущественно лица старше 40 лет, причем уровень заболеваемости среди мужчин выше (0,9%), чем среди женщин (0,7%) [207]. В последние годы увеличивается значение таких факторов при ХОБЛ, как гипоксемия и гиперкапния, приводящие к ограничению физической активности, повышение индекса массы тела как прогностически неблагоприятные для жизни [13,] а в дальнейшем – развитие системных эффектов заболевания: прогрессирующей кахексии, вторичной анемии, системного воспаления, остеопороза как основы для развития остеоартроза (ОА) [26, 151]. Известно, что ОА также значительно распространен [81, 95, 180, 229], сопровождается процесс старения, и при сочетании с ХОБЛ является фактором отягощения [155]. Сопутствующий ОА, включая ОА кисти, способствует увеличению летальности больных от любых причин [83]. К сожалению, распространенность ХОБЛ и ОА продолжает расти и омолаживаться [44, 63], что обуславливает важное медико-социальное значение изучения данной коморбидности.

Одним из важных патогенетических механизмов ХОБЛ является системное воспаление [2, 3, 155, 158, 202], которое сохраняется в стабильный период и при обострении заболевания, что играет негативную роль в его прогрессировании и формировании осложнений. Оно характеризуется высоким уровнем С-реактивного протеина, вторичным иммунодефицитом, повышением концентрации провоспалительных цитокинов, системным окислительным и нитрозивным стрессами [65, 86, 92, 124, 135]. В то же время, некоторые медиаторы воспаления ХОБЛ, определяющие его тяжесть, должны быть глубже изученными [5, 13, 221], в частности, лейкотриены (LT) и тромбоксаны (Tx).

Системное воспаление при ОА рассматривается как низкоинтенсивное [282], однако, опосредуется такими же медиаторами и патогенетическими механизмами [27, 45, 56, 116, 197, 225]. 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, сочетанного с ОА.

Совершенствование методов лечения каждого из заболеваний – ХОБЛ [1, 25, 140] и ОА [118, 151, 286] ставит цель замедлить прогрессирование заболеваний, уменьшить количество и тяжесть обострений. Важным этапом лечения обоих заболеваний является физическая реабилитация, призванная замедлить скорости падения легочных объемов у больных ХОБЛ [142], увеличить их толерантность к физическим нагрузкам, повысить социальную адаптацию больных. 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 [14, 163, 165, 243], 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, повышению неспецифической резистентности организма, уменьшению частоты обострений и удлинению ремиссии [58, 100, 119, 132] и 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 [139, 145], ОА [24, 151, 258, 286], а также остеопороза при ХОБЛ [20, 91, 194, 196, 268]. 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 клинических и 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 с ХОБЛ, сочетанной с ОА.
3. Исследовать содержание и динамику LTB_4 и TxB_2 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 выдохнутого воздуха (КВВВ) больных с коморбидностью ХОБЛ и ОА.

6. Проанализировать 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, 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.

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

Научная новизна

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 синдромом 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 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 – LTB_4 и TxA_2 по его стабильному метаболиту TxB_2 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: об-

наружена негативная корреляция между LTB_4 и $ОФВ_1$ 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 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 (ГМДП).

Теоретическая и практическая значимость работы

Показателями прогностического прогрессирования ХОБЛ, сочетанной с ОА, является уровень в сыворотке крови больных LTB_4 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.

Положения, выносимые на защиту

1. Клиническое течение ХОБЛ, сочетанной с ОА, у больных характеризуется большей тяжестью, 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. Легочная недостаточность (ЛН) II степени у больных ХОБЛ, коморбидной с ОА, сопряжена с дисбалансом метаболитов оксида азота в сыворотке 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 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 «Нове 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 ХХІ століття» (Киев, 2015), «Актуальні питання внутрішньої медицини» (Днепропетровск, 2015).

Публикации. Результаты диссертации опубликованы в 6 статьях в научных специальных изданиях для публикаций результатов диссертационных работ, в 13 тезисах 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».

РАЗДЕЛ 1

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА КЛИНИЧЕСКИЕ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ И ОСТЕОАРТРОЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Эпидемиологические, клинические и патогенетические особенности хронической обструктивной болезни легких и остеоартроза

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание, распространенное во всем мире [13, 138, 139, 153, 199]. В России по данным официальной статистики Министерства здравоохранения зарегистрировано 2 млн. человек, страдающих ХОБЛ. В то же время, по данным эпидемиологических исследований, это число может превышать 11 млн. человек и тенденция к росту заболеваемости и смертности от ХОБЛ продолжает сохраняться. По прогнозам «Исследования глобального ущерба от заболевания» ХОБЛ к 2020 г. выйдет на 3-е место среди причин смерти от хронических заболеваний.

Это заболевание приводит к инвалидности примерно через 10 лет после установления диагноза [101]. Согласно результатам фармакоэкономических исследований, по величине затрат на лечение ХОБЛ занимает лидирующее место среди болезней органов дыхания. В Евросоюзе затраты на лечение респираторных заболеваний составляют, в среднем, около 6 % от всего бюджета на здравоохранение, причем 56 % (38,6 млрд. евро или 1544 млрд. руб.) приходится на лечение ХОБЛ. В России ХОБЛ также относится к высокозатратным заболеваниям [9, 207].

По данным Европейского респираторного общества только в 25 % случаев заболевание диагностируется своевременно. Риск смерти пациентов с ХОБЛ обычно определяется одним физиологическим параметром – $ОФВ_1$, который является маркером прогрессирования заболевания и смертности [3, 5, 69]. Однако, после разработки индекса BODE, который объединил респираторные и системные проявления ХОБЛ, было показано, что он явился лучшим предиктором

смерти пациентов с ХОБЛ от всех причин, включая респираторные [177, 224]. Лица, длительно болеющие ХОБЛ, умирают от серьезных осложнений со стороны сердечно-сосудистой и других жизненно важных систем организма [146].

В настоящее время полный контроль над заболеванием недостижим, несмотря на разработанный комплекс терапии ХОБЛ. Одной из причин неудовлетворительных результатов лечения является ко- и полиморбидность при этом заболевании [97, 175]. К сожалению, в последние годы значение коморбидности как прогностического маркера при ХОБЛ, определяющего общую смертность пациентов, повышается [4, 16, 61, 110]. Коморбидные заболевания и состояния при ХОБЛ негативно влияют на выживаемость пациентов, особенно такие, как кардиоваскулярные [64, 109, 154, 156, 159]. При исследовании коморбидности при ХОБЛ в сравнении с коморбидностью при ОА было показано, что в среднем, у них нет различий по общей частоте коморбидных состояний – $(3,49 \pm 0,22)$ и $(3,94 \pm 0,30)$ соответственно. Однако, суммарный индекс коморбидности (CCI), в который входят состояния, имеющие прогностическое значение у больных с различной патологией, у пациентов с ХОБЛ был, в среднем, вдвое выше, чем при ОА. У пациентов с ХОБЛ была выявлена отрицательная корреляционная зависимость между CCI и результатом теста с шестиминутной ходьбой [59, 62]. Однако, особенности течения ХОБЛ при сопутствующем ОА, остались без внимания у большинства исследователей. Тем не менее, сопутствующий ОА может существенно ухудшить результат теста с шестиминутной ходьбой.

Главный фактор риска ХОБЛ в 80-90 % случаев – это курение с индексом курения 10-20 пачко-лет. Это доказано проведенными пролонгированными исследованиями, в ходе которых был выявлен дозозависимый эффект ежегодного снижения параметров легочной функции от количества выкуренных сигарет [212]. Однако, только 15-20 % курильщиков [203] со сниженным $ОФВ_1$ имели клинически подтвержденную ХОБЛ. Интересным является факт, что 6 % лиц, страдающих ХОБЛ в США, никогда не курили сигарет [283]. Несмотря на всю сложность дифференциации влияния сигаретного дыма от других воздействий на органы дыхания, результаты проведенных массовых обследований населения

в разных странах показали, что значительная доля диагностированных случаев ХОБЛ обусловлена длительным контактом с пылью, токсическими газами и парами. Было установлено, что в 10-20 % случаев снижения $ОФВ_1$ и $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ вызваны производственными факторами. Так, Американское торакальное общество пришло к выводу, что около 15% всех зарегистрированных случаев ХОБЛ были связаны с работой во вредных условиях. Крупными эпидемиологическими исследованиями в Швеции, Франции, Норвегии были доказаны нарушения ФВД у некурящих шахтеров-угольщиков, строителей туннелей и дорог. Среди 2061 работников из 14 стран Европы и некоторых штатов Америки в возрасте 30-75 лет ХОБЛ была диагностирована у 18,2 %, а снижение $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ – у 12,6 % человек. У практически здоровых лиц, работавших в запыленных условиях, $ОФВ_1$ был ниже 70 % [146].

Патология опорно-двигательного аппарата, в частности остеоартроз (ОА), у современного человека составляет достаточно серьезную проблему. По данным Всемирной Организации здравоохранения ОА страдает 4 % населения Земли, а в 10 % случаев это заболевание приводит к инвалидности [144]. По данным статистики, среди больных ОА в молодом возрасте преобладают мужчины, а в пожилом – женщины.

ОА – гетерогенная группа заболеваний разной этиологии и со сходными биологическими, морфологическими и клиническими проявлениями, основой которых является прогрессирующее дегенеративное поражение всех компонентов сустава, в первую очередь, хряща, подхрящевой кости, синовиальных оболочек, связок, капсул и периартикулярных мышц с формированием краевых остеофитов и умеренно выраженным синовитом [82, 118].

Ежегодный экономический ущерб, связанный с заболеванием ОА в странах Западной Европы и США составляет от 1 до 2,5 % валового национального продукта, включая как прямые затраты на медицинское обслуживание, так и затраты вследствие потери трудоспособности. Популяционное исследование, выполненное среди жителей Нидерландов старше 25 лет путем опроса, выявило, что распространенность болезней костно-суставной и мышечной системы, а

также заболеваний соединительной ткани составила 40,8 % среди мужского и 48 % среди женского населения страны [38, 144, 283]. Каждый десятый житель планеты предъявляет жалобы на суставные боли и имеет нарушения функции суставов [82]. За последние 20 лет заболеваемость ОА среди мужчин выросла втрое, а среди женщин – почти вдвое [229]. Повсеместно около 9,6 % мужчин и 18 % женщин старше 60 лет имеют клинически выраженный ОА [190, 269]. При этом за врачебной помощью обращаются не только пациенты пожилого и старческого возраста, но и более молодые лица, ведущие активный образ жизни, для которых постоянная боль и деформация суставов означает ограничение трудоспособности, а резкое снижение двигательной активности приводит к выраженному снижению уровня качества жизни, социальной дезадаптации.

Тенденция к старению населения планеты приводит к неуклонному росту количества больных с ОА. По данным эпидемиологических исследований ОА страдает 10-12 % обследованного населения всех возрастов. При этом среди лиц старше 50 лет его частота составляет 27,1 %, а старше 60 лет – 97 %. Нетрудоспособность из-за ОА в последнее десятилетие увеличилась в 3-5 раз [24, 54, 67, 74, 96].

Качество жизни ОА снижает в гораздо большей мере, чем желудочно-кишечные, респираторные и сердечно-сосудистые заболевания. Он является основной причиной ограничения функциональных возможностей пациента и второй, после сердечно-сосудистых заболеваний, причиной утраты трудоспособности. Вместе с ишемической болезнью сердца, алкоголизмом, сахарным диабетом и депрессией, ОА входит в пятерку основных причин, которые обуславливают наиболее длительное ухудшение состояния здоровья человека [67, 118, 223, 248]. Пожилые люди с клиническими признаками ОА крупных суставов в 60 % случаев имели другие хронические заболевания [81, 221, 252, 269].

В основе ОА лежит первичная дегенерация суставного хряща с сопутствующими деструктивными изменениями эпифизов соединенных костей, которые обусловлены дисбалансом между механической нагрузкой на суставную поверхность хряща и возможностями его компенсации [170, 181, 285]. В развитии

этих изменений одновременно могут принимать участие несколько факторов, среди которых рассматривают следующие: функциональное перенапряжение (профессиональное, бытовое спортивное) с микротравматизацией хряща, травмы суставов, инфекционное и неспецифическое воспаление суставов, дисплазии, приводящие к нарушению конгруэнтности суставных поверхностей, нарушение статики (при плоскостопии, искривлении позвоночника), хронический гемартроз, метаболические заболевания (подагра, хондрокальциноз, ожирение, гемохроматоз, алкаптонурия, болезнь Вильсона и т.д.), ишемия кости и остеонекроз, остеодистрофия (болезнь Педжета), неврологические расстройства с утратой чувствительности, эндокринные нарушения (акромегалия, парагипертироидизм, сахарный диабет, аменорея), наследственная предрасположенность (узелковый полиостеоартроз) [257, 264, 272, 276, 280, 297].

Патогенетически в развитии ОА выделяют две основные последовательные стадии. В биосинтетическую стадию преобладают процессы восстановления хрящевого матрикса. В нем содержатся две основные макромолекулы – гликозамингликаны и коллаген. Их высокая концентрация в хрящевой ткани удерживает коллагеновую структуру в напряжении, обеспечивая равномерное распределение нагрузки и восстановление ее формы после прекращения действия нагрузки. Это – стадия компенсации, когда хондроциты еще способны поддерживать адекватное функционирование хрящевой ткани. Однако, в случае утраты даже небольшого количества гликозамингликанов сопротивление матрикса хряща действию физической нагрузки уменьшается, и поверхность хряща становится чувствительной к повреждению. Наступает стадия деградации, обусловленная разрушением хрящевой ткани на фоне действия ферментов металлопротеиназ (ММП), продуцируемых хондроцитами [26, 40, 83, 95, 156, 273, 293].

К факторам риска развития ОА относятся пожилой возраст, женский пол, ожирение [75, 215]. Несмотря на то, что ОА не влияет на прогноз жизни, из-за хронического болевого синдрома и снижения качества жизни разработка современных эффективных схем лечения ОА является актуальной.

Значительная распространенность ХОБЛ и ОА способствует частому со-

четанию этих двух заболеваний. При этом имеются указания на то, что ОА часто сопровождает процесс старения и может оказывать усугубляющее действие на воспалительный процесс при ХОБЛ [152]. Хроническая гипоксия и изменение структуры кости – остеопороз, развивающиеся при ХОБЛ, являются дополнительными негативными факторами прогрессирования ОА у индивидуума [20, 29, 91, 113, 176, 194, 196, 220, 286, 298]. Ограничение двигательных возможностей из-за ОА [248] осложняет проведение физической реабилитации пациентов с ХОБЛ, создавая условия для возникновения синдрома взаимного отягощения [274]. Если такую ассоциацию дополняют еще и общие патогенетические механизмы, оба заболевания будут иметь предпосылки для более быстрого прогрессирования и формирования осложнений, значительно ухудшая качество жизни пациента.

Поиск общих факторов патогенеза при сочетании ХОБЛ и ОА, а также путей эффективного воздействия на них представляет актуальную задачу современной медицины.

В основе патогенеза ХОБЛ лежит бронхиальная обструкция, которая является прогрессирующей, необратимой или же, в редких случаях, частично обратимой после применения бронхолитиков [139, 140, 152, 155, 199]. Длительное воздействие факторов, обладающих повреждающим действием, приводит к атрофии и нарастающему склерозу собственного слоя слизистой оболочки бронхов, склерозу гладких мышц бронхов, атрофии и склерозированию бронхиальных желез с изменением реологических свойств бронхиального секрета. Последний становится более вязким, трудно отделяемым при кашле, что способствует обтурации мелких бронхов слизистыми пробками.

Компонентами обструкции при ХОБЛ являются хронический мукозит с элементами фиброза в результате длительного воздействия воздушных поллютантов, преимущественно на уровне дистальных бронхов, деструкция альвеолярных перегородок, ведущая к эмфиземе и спадению бронхиол на выдохе за счет утраты эластической натягивающей силы перегородок, гиперсекреция слизи с обтурацией просвета бронхов. Фиброз мелких бронхов при ХОБЛ является ос-

новным фактором необратимого сужения дыхательных путей [1, 30, 69, 88, 128, 149, 176].

В клиническом аспекте рассматривают несколько фенотипов ХОБЛ – бронхитический, при котором преобладает хронический бронхит с обструкцией, и эмфизематозный [136, 147, 185, 195, 213, 216] (с преимущественной альвеолярной деструкцией и развитием эмфиземы) [87]. В последние годы стали выделять Астма–ХОБЛ–перекрестный синдром (Asthma-COPD Overlap Syndrom) [87, 215, 222], при котором имеются клинические черты, сходные для обоих бронхообструктивных заболеваний – бронхиальной астмы (БА) и ХОБЛ [133, 135, 138, 209]. В очаге воспаления выявляются эозинофилы, имеется обратимый бронхоспазм с увеличением ОФВ₁ более, чем на 12 %, наблюдается хороший терапевтический эффект от кортикостероидов [215].

Одним из ведущих патогенетических механизмов ХОБЛ рассматривают воспаление – системное и локальное. Последнее персистирует, в основном, в мелких бронхах и легочной паренхиме, зачастую в него вовлекаются и крупные бронхи. При воспалительном процессе происходит активация хемокинов, простагландинов, лейкотриенов и т. д. В бронхиальных биоптатах пациентов с ХОБЛ отмечается инфильтрация Т–лимфоцитами хелперами (Th) 1 типа, Т-клетками–цитотоксиками 1 типа, нейтрофилами [198, 202, 287]. При ХОБЛ отмечается выраженная продукция эластолитических энзимов – нейтрофильной эластазы и ММП, а также редукция уровня антипротеиназы – $\alpha 1$ –антитрипсина. В условиях гигантского скопления нейтрофилов в капиллярной сети альвеол при ХОБЛ, где местный антипротеазный потенциал быстро истощается, происходит разрушение структурных элементов альвеол и формирование эмфиземы.

Еще один важный элемент патогенного воздействия нейтрофилов – оксидативный стресс. Эндогенный источник оксидантов – альвеолярные макрофаги и нейтрофилы [80, 84, 113, 114, 124, 233].

Оксиданты оказывают прямое токсическое действие на ключевые структуры легких и соединительную ткань при ОА. При этом стимулируется образование эйкозаноидов: тромбоксанов (Tx) и простагландинов [55]. Следует отме-

тить, что содержание эйкозаноидов увеличивается при наличии реактивного синновита. Высокий уровень тромбоксанемии (определенный по уровню TxA_2) отображал не только наличие у больных ОА реактивного воспаления синовиальной оболочки, но и одновременно указывал на тяжесть заболевания. Коксартроз влиял на повышенное содержание многих эйкозаноидов, а гонартроз – только на повышение концентраций простаглицлина и тромбоксана. Последний прямо коррелировал и с тяжестью поражения коленных суставов. Рентгенологические признаки ОА у больных не были связаны с уровнем эйкозаноидов в крови [55, 134].

При ХОБЛ в легочной ткани уменьшается активность сурфактанта, повреждаются фибробласты, усиливается эндотелиальная проницаемость. В ответ на инактивацию ингибиторов протеиназ при помощи нейтрофильных эластаз разрушаются альвеолярные стенки, экстрацеллюлярные мембранные протеины и стимулируется синтез интерлейкина-8 [12, 70].

Одним из ключевых при ХОБЛ является лейкотриен B_4 (LTB_4) – продукт арахидоновой кислоты по 5-липоксигеназному пути – потенциальный хемоаттрактант нейтрофилов [38, 112, 211]. Увеличение содержания LTB_4 способствовало стимуляции процессов липопероксидации у больных при коморбидности язвенной болезни двенадцатиперстной кишки с гипертонической болезнью [15]. Повышение уровня LTB_4 было продемонстрировано у больных крапивницей и БА [66]. Возрастание концентрации LTB_4 в крови больных с обострением ХОБЛ и со стабильным течением ХОБЛ по сравнению со здоровыми курильщиками [155] предполагает возможность использования LTB_4 как биомаркера для диагностики ХОБЛ [84]. В группах больных ХОБЛ, получающих и не получающих терапию глюкокортикостероидными гормонами, различий в содержании LTB_4 в КВВВ не наблюдалось, что не исключает их влияния на уровень LTB_4 . В фазе обострения ХОБЛ концентрация LTB_4 была повышенной, снижалась на фоне антибактериальной терапии, однако, оставалась повышенной и в фазе ремиссии [138]. Была выявлена положительная корреляция концентрации LTB_4 у больных ХОБЛ с нейтрофилией мокроты, что позволяет использовать LTB_4 как биомар-

кер нейтрофильного воспаления при ХОБЛ [112]. Содержание LTB_4 в сыворотке крови больных ХОБЛ, сочетанной с ОА, нуждается в изучении для понимания основ патогенеза такой коморбидности и определения направлений коррекции. С помощью изучения уровня эйкозаноидов в КВВВ у больных ХОБЛ можно оценивать эффективность проводимой терапии.

В основе изменений хряща при ОА лежит нарушение метаболизма основного вещества хряща с потерей его главной составляющей – протеогликанов [33, 72, 89, 144, 151, 157]. Уменьшение протеогликанов приводит к снижению гидрофильности хряща, в результате чего происходит его медленная дегенерация. Содержание протеогликанов в артрозном хряще уменьшается, главным образом, за счет хондроитинсульфата, что сопровождается гипергидратацией хряща. Вследствие изменения своей структуры протеогликаны, хотя и способны поглощать воду, но не способны ее прочно удерживать. Избыточная вода поглощается коллагеном, он набухает и разволокняется. Эти изменения являются достаточными, чтобы обусловить понижение резистентности хряща. Особую роль в дегенерации суставного хряща при ОА играют цитокины. Цитокины являются ростовыми факторами, которые синтезируются в тканях сустава и выделяются в синовиальную жидкость. Они действуют на клетки как аутокринные и паракринные факторы [116, 131, 246].

При ОА отсутствуют классические макроскопические признаки воспаления, отсутствует выраженная инфильтрация воспалительными клетками тканей сустава [261]. Однако, такие провоспалительные цитокины как интерлейкины, в частности $IL-1\beta$ и фактор некроза опухолей (TNF)- α обнаруживаются в синовиальной жидкости больных ОА в повышенных количествах [52]. Синтез семейства ММП резко увеличивается хондроцитами под воздействием провоспалительных цитокинов – интерлейкина (IL)- 1β , прекращается синтез протеогликанов и коллагенов хряща [7, 169, 197]. Относительный дефицит тканевых ингибиторов ММП способствует повышенному протеолизу хряща при ОА [144]. Дополнительный негативный вклад в течение патологического процесса при ОА с синовиитом имеет аутоиммунный механизм развития воспалительного процесса с обна-

ружением антинуклеарных, антиэндотелиальных и антимитохондриальных антител, С-реактивного белка (СРБ) [10, 36, 258, 296]. Сложная сеть взаимодействий цитокинов, ферментов, свободных радикалов и продуктов распада матрикса приводит к уменьшению содержания протеогликанов в хряще (молекулярный уровень), нарушению архитектоники матрикса – макромолекулярный уровень, появлению микротрещин (микроскопический уровень) и надрывам хряща (макроскопический уровень) [172]. В ответ на стимуляцию IL-1 β хондроциты начинают синтезировать ферменты, необходимые для образования оксида азота и простагландинов (циклооксигеназу-2 – ЦОГ-2).

При определении уровня ТхВ₂ – стабильного метаболита ТхА₂ в выдыхаемом воздухе значимой разницы между здоровыми и больными ХОБЛ не было обнаружено, однако, при сочетании ХОБЛ и ОА эти данные требуют дальнейшего уточнения.

Необратимые морфологические изменения в бронхолегочной системе при прогрессировании ХОБЛ приводят к развитию осложнений – вторичной легочной гипертензии и хроническому легочному сердцу [158, 167]. Ведущую роль в формировании этих осложнений отводят ремоделированию сосудистого русла с повреждением эндотелия, дисбалансом свертывающей и противосвертывающей системы крови, развитием микро- и макротромбообразования, замедлением кровотока и нарушением региональных вентиляционно-перфузионных соотношений [162]. Существенную роль в этих процессах играют тромбоциты. Развитие эндотелиальной дисфункции с «обнажением» коллагена является одним из стимулов агрегации и адгезии тромбоцитов, запуская процессы тромбообразования и репарации капилляров [28]. Процесс активации и адгезии тромбоцитов является ответом на повреждение и направлен на восстановление целостности сосудистой стенки, однако, его прогрессирование может стать причиной формирования тромба внутри сосуда, а снижение интенсивности приводит к плохой репарации поврежденного участка эндотелия [11, 19, 109]. У больных ХОБЛ функциональный ответ тромбоцитов был сниженным на ранних этапах формирования тромба. Повышение тяжести ХОБЛ сопровождалось увеличением количества тромбоци-

тов в периферической крови и усилением агрегации тромбоцитов [76]. При этом сокращение времени сдвига агрегации при индукции АДФ коррелировало со снижением ОФВ_1 . Базисная терапия не влияла на активность тромбоцитов и их морфологические характеристики [78, 103, 122]. Среди субстанций, которые способны активировать тромбоциты, важную роль играют Тх, однако, состояние продукции последних у пациентов с ХОБЛ, а также с ХОБЛ, сочетанной с ОА, является недостаточно изученным.

Среди общего спектра молекул, влияющих на развитие ХОБЛ и имеющие вазоактивный эффект, выделяют эндотелин-1 и оксид азота (NO) [12, 41, 51, 145]. Эндотелин-1 вызывает пролиферацию фибробластов сосудистой стенки и бронхов, повышает митогенную активность гладкомышечных клеток и моноцитов.

NO непрерывно синтезируется ферментативным путем из L-аргинина под влиянием NO-синтаз (NOs) [184]. Все воспалительные реакции сопровождаются избыточной секрецией провоспалительных цитокинов ($\text{IL-1}\beta$, IL-8 , $\text{TNF-}\alpha$), что вызывает повышенное образование индуцибельной NOs. Именно она является источником молекул NO, обладающих деструктивным потенциалом и ответственных за прогрессирование воспалительного ответа при многих заболеваниях [42, 148]. NO – высокореактивный свободный радикал, конечные метаболиты которого нестабильны, почему и обозначаются как NO_x . При окислительном стрессе в результате реакции между NO и супероксид-анионом в дыхательных путях образуется пероксинитрит – мощный оксидант. Он, в свою очередь, реагирует с тирозином, образуя стабильный продукт нитротирозин. Метаболиты NO можно определить в жидкости, покрывающей альвеолярный эпителиальный слой респираторного тракта [115, 148]. У больных ХОБЛ был обнаружен в КВВВ более высокий уровень NO_x по сравнению с курящими и некурящими субъектами. Это указывает на высокий нитрозивный стресс в дыхательных путях у пациентов с ХОБЛ [86, 158].

При обострении ХОБЛ выявлено увеличение суммарной концентрации метаболитов оксида азота (NO_x) и в крови, и в КВВВ [7, 8, 53], что оказывает не только повреждающее, но и противовоспалительное действие, однако, взаимоо-

тношения вазоконстрикторных и вазодилиатирующих влияний при обострениях ХОБЛ различной тяжести также различны [233, 237]. Следует учесть, что продукция аргинина с возрастом начинает убывать, что может существенно снизить продукцию и позитивные эффекты NO. Хроническая гипоксия и недостаток аргинина вызывает разобщение NOS с его субстратом и продукция NO снижается, повышая риск развития легочной гипертензии [117, 226, 228].

При ОА у горнорабочих было также выявлено повышение содержания метаболитов оксида азота в крови, при этом их показатели достоверно возрастали при вовлечении в патологический процесс коленных суставов и суставов кистей рук [56, 249].

В то же время при коморбидности ХОБЛ и ОА состояние продукции метаболитов NO и их влияние на прогрессирование ХОБЛ нуждается в доосмыслении.

Важную роль в процессах ремоделирования и репарации соединительной ткани, составляющей основу дыхательной и сердечно-сосудистой систем, играют ММП. Современными исследованиями было показано, что снижение уровня ОФВ₁ связано с увеличением концентрации этих ферментов, так что содержание свободной ММП 9 можно также использовать в качестве маркеров системного воспаления [45, 49, 111].

Развитие обострений является характерной чертой течения ХОБЛ [1, 3, 6, 13, 153, 155, 206, 207, 216].

Согласно определению GOLD (2013), обострение ХОБЛ – это острое событие, характеризующееся ухудшением респираторных симптомов, которое выходит за рамки их обычных ежедневных колебаний и приводит к изменению режима используемой терапии [3]. Обострение ХОБЛ является одной из самых частых причин обращения больных за неотложной медицинской помощью [1, 3, 271, 281, 288]. Частое развитие обострений у больных ХОБЛ приводит к длительному (до нескольких недель) ухудшению показателей функции дыхания и газообмена [3, 98, 193, 204, 217], более быстрому прогрессированию заболевания, существенному снижению качества жизни больных и сопровождается значите-

льными экономическими затратами на лечение. Обострения ХОБЛ приводят к декомпенсации сопутствующих хронических заболеваний [3, 6, 23, 68, 79, 99]. Тяжелое обострение заболевания является основной причиной смерти больных ХОБЛ [3]. Госпитальная летальность у пациентов, поступивших в стационар с обострением ХОБЛ, проявляющимся гиперкапнией и ацидозом, составляет примерно 10 % [1, 158, 166, 167]. Через 1 год после выписки у пациентов, которым требовалась респираторная поддержка, летальность достигает 40 %, а смертность от всех причин через 3 года после госпитализации составляет около 50 % [166, 167].

В качестве причинных факторов обострения ХОБЛ основное значение имеют бактерии, вирусы (особенно риновирусы), кроме того, определенную роль могут играть и неинфекционные факторы внешней среды (поллютанты, температурные колебания). По результатам недавно проведенного крупного исследования, среди пациентов с ХОБЛ можно выделить лиц с повышенной восприимчивостью к обострениям – фенотип ХОБЛ с частыми обострениями [185, 195, 201].

Большинство обострений ХОБЛ сопровождается усилением системного воспаления, повышением уровня фибриногена и интерлейкина-6 (IL-6) в крови, что прямо или косвенно может вести к усилению тромбообразования и возрастанию риска сердечно-сосудистых событий у больных ХОБЛ [2, 4, 16, 21]. Эти взаимоотношения объясняются не только общими факторами риска развития ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваний, но и усилением системного воспаления вслед за обострением ХОБЛ, а также каскадом патофизиологических реакций [2, 62, 65, 71, 84, 199, 240].

Мозговой натрийуретический пептид является биомаркером сердечной дисфункции. У больных ХОБЛ независимо от наличия легочной гипертензии концентрация в плазме мозгового натрийуретического пептида была повышенной по сравнению с лицами, не страдавшими легочно-сердечной патологией [85]. В его повышении в плазме крови отмечена роль гипоксии, уровня эндотелина-1, СРБ, интерлейкина-6 [50, 133]. У больных ХОБЛ была отмечена способность

подавлять активацию и апоптоз Т-киллеров посредством регуляторных Т-лимфоцитов [49, 102, 186]. Увеличение Т-киллеров могло бы быть гораздо более интенсивным в отсутствие действия Т-регуляторных лимфоцитов. Одновременное снижение количества носителей рецептора CD3, вызываемое регуляторными Т-клетками, может приводить к ослаблению резистентности организма пациента с ХОБЛ к инфекционным заболеваниям. Тем самым создаются условия для развития вторичной иммунной недостаточности и частых обострений заболевания [53, 90, 92, 135].

Клетками-участниками патологического процесса и реализации воспаления при ХОБЛ, кроме нейтрофилов и альвеолярных макрофагов, являются также CD8⁺-клетки. Снижение количества CD3 у больных ОА, однако, более значительно снижается содержание CD4 и CD8-лимфоцитов, которое сопровождает субклиническое воспаление [45, 63, 130, 131, 225]. Именно поэтому многими исследователями отмечалось развитие вторичной иммунной недостаточности при ХОБЛ [21, 48, 92, 135]. Это находит отражение в патоморфологической и клинической картине заболевания и подходах к лечению.

Фактором существенного снижения качества жизни пациентов при ОА является хронический болевой синдром разной степени выраженности, имеющий чаще всего стойкий характер, деформация и ограничение подвижности суставов [18, 43, 73, 94, 104, 116, 144, 150, 291], приводящий к значительному увеличению объема лечения пациентов [189].

Таким образом, механизмы развития обострений обоих заболеваний являются достаточно сложными и разнообразными.

1.2. Современные подходы к лечению ХОБЛ и ОА, предпосылки введения в комплексное лечение препаратов L-аргинина и пентоксифиллина пролонгированного

Задачами фармакотерапии при ХОБЛ являются профилактика и контроль симптомов, снижение частоты и тяжести обострений, профилактика осложнений, улучшение общего состояния здоровья пациента, повышение физической выно-

сливности и качества жизни и, возможно, замедление снижения функции легких. Выраженность воспаления коррелирует со степенью нарушения ФВД, что обуславливает выбор препаратов противовоспалительной направленности.

Программы лечения ХОБЛ определяются клинической группой заболевания, которая учитывает тяжесть симптомов, выраженность бронхиальной обструкции, частоту и тяжесть обострений, сопутствующими заболеваниями, наличием дыхательной недостаточности и других осложнений. На всех стадиях ХОБЛ особое внимание уделяется исключению факторов риска, обучению больных, профилактическим и реабилитационным мероприятиям

Лечение ХОБЛ представляет собой сложную проблему. 60-70 % ресурсов здравоохранения, выделяемых на лечение ХОБЛ, тратятся на лечение обострений [3, 158, 166, 167, 216], причем не менее половины всех затрат приходится на стационарное лечение [207]. При низком уровне оказания амбулаторной помощи затраты на стационарную терапию повышаются. Лечение, направленное на снижение риска обострений, способно не только снизить летальность, но и сокращает расходы, связанные с оказанием медицинской помощи больным ХОБЛ.

Лечение ХОБЛ регламентируется международными и национальными рекомендациями. Международные рекомендации GOLD 2013 существенно изменили стратегию лечения ХОБЛ, предложив выбор терапии, основанный на выборе варианта терапии в соответствии с клинической группой заболевания. Тем не менее, рекомендации предусматривают возможность терапии, максимально эффективной для пациента и наиболее хорошо им переносимой.

На сегодняшний день в распоряжении клиницистов имеются эффективные препараты и схемы лечения ХОБЛ, которые способны снижать риск обострений ХОБЛ, замедлять прогрессирование заболевания и формирование осложнений [201, 205, 251, 253].

Это бронхолитики короткого действия и пролонгированные – β_2 -агонисты формотерол, сальметерол, ультрадлительного действия – индакатерол (Онбрез), [219], М-холинолитики короткого – ипратропия бромид и длительного действия – тиотропия бромид [87, 123, 212, 218, 230, 234], комбинированные препараты, в

состав которых входят β_2 -агонисты длительного действия [251, 259, 278, 279] и ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) [98, 129, 192, 210, 247, 253].

В лечении ХОБЛ преимущество имеет ингаляционный путь введения препаратов. При назначении высоких доз препаратов и улучшения техники ингаляции рекомендуется применение небулайзеров, а также спейсеров большого объема, что значительно снижает орофарингеальную депозицию препаратов, приводит к уменьшению побочных эффектов при применении иГКС (кандидоз, дисфония), и системных эффектов при применении β_2 -агонистов вследствие уменьшения абсорбции препаратов со слизистой желудочно-кишечного тракта. Применение спейсеров способствует значительному увеличению депозиции препаратов в легких по сравнению с дозированными ингаляторами [6, 30, 79, 99]. Использование небулайзеров также дает возможность одновременной подачи кислорода при потребности.

Основными принципами терапии ХОБЛ являются:

- постепенное наращивание интенсивности лечения в зависимости от степени тяжести заболевания,
- регулярность, постоянность базисной терапии соответственно степени тяжести заболевания,
- вариабельность индивидуального ответа на лечение определяет необходимость проведения внимательного и регулярного мониторинга клинико-функциональных признаков заболевания.

Главное место в терапии ХОБЛ занимают бронхолитики. Они применяются симптоматически, «по потребности» для снятия острых симптомов и регулярно в качестве базисной терапии для предупреждения или уменьшения персистирующих симптомов. У пациентов с ХОБЛ клинической группы В (GOLD II стадии) для постоянной (базисной) терапии ХОБЛ рекомендуется применение бронхолитиков пролонгированного действия – β_2 -агонистов (сальметерол, формотерол) дважды в день, ультрадлительного действия – индакатерол, М-холинолитиков длительного действия – тиотропия бромид – однократно [127, 278, 279]. При показаниях возможна их комбинация или короткого действия (β_2 -

агонистов, холинолитиков), их комбинаций – четыре раза в день [87, 288, 289, 292]. Эти бронхолитики – препараты первого выбора при терапии ХОБЛ.

Теофиллины короткого и пролонгированного действия являются бронхолитиками второго выбора, обладают менее выраженным бронхолитическим действием, более токсичны в терапевтических дозах, требуют мониторинга их концентрации в сыворотке крови. Их можно добавлять к ранее назначенным бронхолитикам первого выбора при тяжелом и очень тяжелом течении ХОБЛ (клинические группы С и D). Теофиллины обладают некоторым противовоспалительным действием, снижают повышенную чувствительность больных ХОБЛ в условиях оксидантного стресса к ГКС [175]. Ингаляционные бронхолитики короткого действия чаще всего применяются в комбинации β_2 -агониста с холинолитиком [187, 188, 203]. Комбинация дает возможность увеличить степень бронходилатации с более выраженным и стабильным увеличением $ОФВ_1$, чем при раздельном применении благодаря аддитивному действию составляющих благодаря разным механизмам влияния на проходимость дыхательных путей. При использовании комбинированных препаратов достигается улучшение проходимости на уровне проксимальных и дистальных бронхов, быстрое начало и удлинение продолжительности бронхолитического воздействия, уменьшение количества побочных эффектов благодаря возможности снижения эффективных доз каждого из компонентов комбинации. Немаловажное значение имеет удобство применения и улучшение соотношения «стоимость-эффективность» для фиксированной комбинации препарата [158, 166, 167, 218, 219, 295].

Ингаляционные бронхолитики длительного действия применяются планово в базисной терапии ХОБЛ. Длительное плановое применение этих препаратов улучшает функцию внешнего дыхания, воспаление, симптомы и снижает частоту обострений ХОБЛ, улучшает качество жизни больных. Среди бронхолитиков пролонгированного действия только для тиотропия бромид («Спирива») в ходе клинических исследований было доказано не только положительное влияние на риск обострений, но и достоверное снижение числа летальных исходов на 16,5 %. Изучение долговременных эффектов тиотропия в ходе 4-хлетнего иссле-

дования UPLIFT показало, что этот препарат способен снизить общую летальность больных ХОБЛ и обеспечить более высокие показатели спирометрии по сравнению с обычной терапией, что сопровождалось снижением затрат, связанных со стационарным лечением [187, 200]. Современные комбинированные бронхолитики ультрадлительного действия – тиотропиум+олодатерол, гликопирроний+тиотропий позволяют значительно повысить эффект базисного лечения, сократить количество приемов и дозы препаратов, тем самым увеличить приверженность пациента к терапии [188, 193, 200].

Ингаляционные глюкокортикостероиды (ГКС) применяются в базисном лечении ХОБЛ при наличии частых обострений [98, 232, 247]. Их регулярное применение не оказывает влияния на прогрессивное уменьшение объема форсированного выдоха за 1 сек ($ОФВ_1$), однако, способствует уменьшению количества обострений и улучшению общего состояния пациента. ИКС способны редуцировать плазменную концентрацию С-реактивного белка и некоторых провоспалительных цитокинов, что приводит не только к позитивному влиянию на течение ХОБЛ, но и на снижение риска его смертельных исходов, но и повышение индекса качества жизни [12]. Однако, роль ГКС при ХОБЛ значительно менее выражена, чем при бронхиальной астме. В базисной терапии ХОБЛ назначаются ингаляционные ГКС при наличии показаний – клинические группы С и D (GOLD III, IV) [139], а также при частых обострениях [253, 292]. При этом уменьшается частота обострений и количество госпитализаций, улучшается общее состояние здоровья и качество жизни больных. Оральные ГКС рекомендуются назначать только при обострениях ХОБЛ. Для определения группы пациентов, которые нуждаются в долгосрочной терапии ХОБЛ, рекомендуется назначить шести- или двенадцатинедельный курс ингаляционных ГКС. Однако, в качестве монотерапии ингаляционные ГКС при ХОБЛ не назначаются, т.к. они не изменяют постепенного прогрессирования бронхообструкции при ХОБЛ с течением времени. При очень тяжелой стадии ХОБЛ при наличии дыхательной недостаточности добавляется длительная кислородотерапия. При этом оксигенотерапия назначается длительно, более 14 часов в сутки, при физической нагрузке и

для снятия острой одышки при тяжелом обострении ХОБЛ. Она назначается до повышения сатурации кислорода (SaO_2) как минимум до 90 %. Абсолютными показаниями для длительной малопоточной оксигенотерапии являются SaO_2 менее 88 % или SaO_2 89 % при наличии легочной гипертензии, перифирических отеков вследствие сердечно-сосудистой недостаточности или полицитемии с гематокритом более 55 % [88, 166].

При выраженной эмфиземе легких и имеющихся больших буллах с угрозой пневмоторакса рассматривается вопрос о возможности хирургического лечения. Буллэктомия приводит к уменьшению одышки и улучшению ФВД.

При нетяжелых обострениях ХОБЛ, а также в составе базисной терапии недлительным курсом (2-5 месяцев) положительный эффект оказывают противовоспалительные препараты нестероидного действия – фенспирид [28, 166, 167]. При инфекционных обострениях ХОБЛ показаны антибиотики [68, 99, 137].

У пациентов с частыми обострениями применяются антиоксиданты – N-ацетилцистеин [166].

Высокая клиническая эффективность при лечении ХОБЛ была отмечена у препарата индакатерола (Онбрез) [219].

Доказанную противовоспалительную эффективность продемонстрировал представитель нового класса препаратов, уменьшающих воспаление посредством блокады фермента фосфодиэстеразы 4 типа (ФДЭ-4) рофлумиласт (Даксас) [191, 201]. Основное действие препарата обусловлено активным метаболитом – рофлумиласт-N-оксидом, период полувыведения которого составляет 27 часов, что и обеспечивает длительное действие препарата. Рофлумиласт, в отличие от теофиллинов, более выраженно блокирует ФДЭ-4, снижая количество эозинофилов и нейтрофилов в мокроте, уровни ИЛ-8 и TNF- α . Кроме того, он обладает способностью снижать гиперсекрецию слизи, увеличивать частоту биения ресничек, способствуя улучшению мукоцилиарного клиренса, предотвращать развитие ремоделирования легких за счет замедления развития эмфиземы легких, а также снижать массу тела [25, 201]. Отмечена эффективность иммуномодулирующей терапии [135].

Плейотропные эффекты статинов могут оказаться полезными в лечении ХОБЛ у пациентов с артериальной гипертензией, сахарным диабетом, метаболическим синдромом и сердечной недостаточностью [245].

При лечении ХОБЛ с повышенным артериальным давлением, дисфункцией правого желудочка с положительным результатом применялись ингаляции NO. Современными исследованиями было показано, что экспрессия eNOS и содержание eNOS белка в артериальном эндотелии у курильщиков ниже, чем у некурящих, что и явилось предпосылкой этого лечения [114, 115, 162].

Высокую клиническую эффективность при обострениях ХОБЛ с сокращением сроков пребывания в стационаре продемонстрировал препарат L-аргинина тивортин как предшественник синтеза NO [163]. У препарата L-аргинина было показано позитивное влияние на повышение скорости кровотока у больных ХОБЛ. У послеоперационных больных наблюдалось протективное влияние на развитие нарушений легочной гемодинамики и процессов ремоделирования кровотока в сосудах малого круга при экспериментальной гипертензии на кошках. Дополнительным подтверждением целесообразности использования L-аргинина в лечении обострения ХОБЛ являются данные, продемонстрировавшие позитивный эффект его применения в эксперименте с искусственно вызванной гипоксией на животных. Значение введения экзогенного L-аргинина по данным других исследователей заключается в возможности модуляции продукции NO с одной стороны, и в достижении его физиологической нормы в организме – с другой [165].

Открытой остается проблема компенсации его дефицита или коррекции продукции и утилизации. Вот почему для коррекции нарушенной функции эндотелия при ИБС было предложено применение перорального L-аргинина. При пероральном использовании L-аргинин снижает агрегацию тромбоцитов и уменьшает эндотелиальную адгезию моноцитов, при повышении его концентрации в плазме проявляется эффект неспецифической вазодилатации за счет осмотического эффекта, который способствует позитивному действию при атеросклерозе и ИБС. В плацебо-контролируемых исследованиях L-аргинин демонстрировал

снижение реактивности тромбоцитов [168], адгезивности моноцитов, причем, эффект сохранялся затем в течение 2-х недель после прекращения терапии [165, 243]. У пациентов с ИБС прием L-аргинина способствовал повышению коронарного кровотока в ответ на ацетилхолин и повышал толерантность к физической нагрузке [241, 242, 294], уменьшал окисление ЛПНП, позитивно влиял на иммунную систему больных [14, 121, 178, 182]. При применении у больных ОА, сочетанного с метаболическим синдромом, сиропа L-аргинина гидрохлорида было отмечено уменьшение болевого синдрома, снижение концентрации липидов и углеводов в крови [41]. Все это создает предпосылки для введения L-аргинина в комплекс лечения больных ХОБЛ, сочетанной с ОА.

Таким образом, позитивные эффекты препарата L-аргинина с потенциальным антиатерогенным, вазодилиатирующим эффектами, способностью угнетать экспрессию молекул адгезии, уменьшать адгезивные свойства тромбоцитов дают возможность применить препарат L-аргинина в лечении больных ХОБЛ, сочетанной с ОА.

Значительную угрозу для прогрессирования заболевания и повышения риска смерти пациентов с ХОБЛ вносят обострения. Чем чаще у пациентов с ХОБЛ возникают обострения, тем ниже выживаемость таких больных. Своевременная диагностика и рациональное ведение пациента в период обострения, правильно определенная стратегия лечения, в том числе и физическая реабилитация будут способствовать не только улучшению течения заболевания и повышению качества жизни пациента, но и замедлят его прогрессирование. Реабилитационные мероприятия с применением дыхательных упражнений, полноценного питания, рационального двигательного режима, оксигенотерапия позволят улучшить механику дыхания, обеспечить увеличение длительности выдоха, что приведет к облегчению симптомов заболевания у пациентов [142].

В лечении ОА доказательно обоснованным и уже привычным в традиционной медицине является применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и хондропротекторов. НПВП чаще рекомендуются к применению в минимальных дозах и, по возможности, короткими курсами, для мест-

ного применения [18, 37, 43, 73, 75]. Длительное использование препаратов хондропротекторного действия может привести к существенному улучшению функции суставов и состояния пациента. К сожалению, ОА является неизлечимой болезнью, но в зависимости от своевременности и полноценности проведения лечебных мероприятий возможно замедлить патологический процесс, улучшить ежедневную функциональную активность и качество жизни пациента [173, 209, 231]. На это нацелено применение комплексных препаратов с введением в них НПВП, глюкозаминсульфата, хондроитинсульфата [77, 83, 89, 95, 143, 144, 157]. Положительное действие оказывает применение антиагрегантов [93]. Улучшение функции крупных суставов у больных ХОБЛ с сопутствующим ОА может положительно влиять на реабилитационные возможности ФВД. Положительное влияние на уменьшение болевого синдрома при ОА крупных суставов было отмечено при использовании йодобромных ванн, ванн из водорослей [111], магнитотерапии и бишофитотерапии [39]. При их курсовом применении было отмечено снижение концентрации изомеризованных телопептидов – продуктов деградации коллагена первого типа. В тяжелых случаях прибегают к хирургическим методам лечения [277]. Терапию заболевания ОА рекомендуется персонифицировать с учетом коморбидных состояний [150, 151, 160, 214].

Реабилитационные программы при ХОБЛ направлены на уменьшение симптомов, уменьшение потери массы тела, мышечной слабости, депрессии и социальной изоляции тяжелых больных, улучшение физических и эмоциональных возможностей пациентов в их повседневной жизни. Они должны быть длительными, включать физический тренинг, консультации диетолога, индивидуально подобранную дыхательную гимнастику, что важно для сократительной способности и уменьшения утомляемости дыхательной и скелетной мускулатуры.

Лечение больных ХОБЛ, сочетанной с ОА, должно быть направлено не только на улучшение бронхиальной проходимости и уменьшение болевого синдрома, но и на снижение активности системного воспаления, снижение частоты обострений и замедление прогрессирования обоих заболеваний.

Таким образом, высокая распространенность ХОБЛ и ОА создает предпосылки для их частого сочетания. Однако, особенности клинического течения ХОБЛ при сопутствующем ОА, требуют дальнейшего изучения. При ХОБЛ и при ОА имеют место локальное и системное воспаление разной степени выраженности, обусловленное участием значительного количества медиаторов, при этом участие лейкотриенов и тромбоксанов, обеспечивающих активность воспалительной реакции и вовлечение в нее нейтрофилов, что создает предпосылки для формирования осложнений, остается недостаточно изученным. Углубленное изучение особенностей патогенеза воспалительной реакции при ассоциации ХОБЛ и ОА может дать представления о ее рациональной коррекции для улучшения результатов терапии и качества жизни больных с таким сочетанием.

Известным препаратом в лечении хронических бронхообструктивных заболеваний наряду с селективным ингибитором ФДЭ, является неселективный ингибитор ФДЭ – пентоксифиллин, который можно рекомендовать при лечении воспалительных заболеваний суставов с учетом противовоспалительного эффекта [51].

Препарат пентоксифиллин имеет антиагрегантный эффект, дающий возможность применять его для коррекции микроциркуляторных расстройств при сочетании ХОБЛ и ОА. Он вышел на европейский фармацевтический рынок в 1972 г. под торговым названием «Трентал» в качестве средства для лечения нарушений периферического кровообращения и до настоящего времени продолжает оставаться предметом пристального интереса исследователей.

Оказалось, что кроме сосудорасширяющего действия и влияния на реологию крови, препарат предоставляет много других фармакологических эффектов, которые обуславливают его пользу при различных заболеваниях. В течение почти 40-летнего периода использования пентоксифиллина в медицинской практике официальные показания к его применению значительно расширились и включают, кроме облитерирующего атеросклероза сосудов конечностей, цереброваскулярной недостаточности, ишемический инсульт, вирусную нейроинфекцию, демиелинизацию, диабетические нейро- и ангиопатии, синдром Рейно, обструктивный

бронхит, бронхиальную астму, эмфизему легких, тромбоз артериовенозных шунтов [35, 106, 174, 265, 299].

Пентоксифиллин повышает тонус дыхательной мускулатуры, имеет разрешение Фармакологического комитета МЗ Украины для клинического применения. Выпускается как для внутривенных и внутримышечных инъекций, так и для внутреннего применения. Таблетки «Агапурин-ретард», покрытые кишечнорастворимой оболочкой, назначают 1 раз в сутки, проглатывают целиком, запивая небольшим количеством воды. Суточная доза 400 мг/сут.

На сегодня пентоксифиллин рассматривается многими исследователями в качестве альтернативы ГКС у больных с бронхообструкцией при бронхиальной астме. Пентоксифиллин ингибирует продукцию ряда провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1, 2, 6, 8 и интерферона), играющих негативную роль в развитии воспаления и подавлении иммунного ответа организма [78, 266, 267]. Установлено, что препарат подавляет продукцию ФНО- α за счет ингибирующего действия на транскрипцию его гена [51]. Антицитокиновый эффект пентоксифиллина, по данным экспериментальных и клинических исследований, обуславливает его благоприятные эффекты при различных заболеваниях, например, сепсисе и ревматоидном артрите, заболеваниях печени [256, 299]. Указанные свойства пентоксифиллина могут быть использованы при лечении ХОБЛ в ассоциации с ОА.

Значительное место в лечении заболеваний внутренних органов занимает медицинская реабилитация. Для больных с ХОБЛ – это посещение реабилитационных центров с использованием высокодисперсного аэрозоля поваренной соли природных и искусственных спелеоцентров. Однако, больным с ОА посещения таких реабилитационных и лечебных учреждений может быть ограничено. Поэтому пациенты нуждаются в подборе таких мероприятий реабилитации, которые были бы полезными для обоих заболеваний. Больным с развитием вторичной иммунной недостаточности рекомендуют применение иммуномодулирующего препарата глюкозаминилмурамилдипептида (ГМДП – Ликопид) [57, 58, 108]. ГМДП как лекарственная форма представляет минимальный биологически

активный фрагмент пептидогликана клеточной стенки всех известных бактерий. Он обладает четким модулирующим действием на клетки иммунной системы, и является активатором врожденной и адаптивной систем иммунитета, усиливающих специфическую резистентность макроорганизма [132].

Доказано, что этот препарат активирует фагоцитоз, влияет на продукцию целевых цитокинов при воспалительных заболеваниях. Применение ГМДП снижает частоту, степень выраженности и длительность обострений БА, поскольку выявляет патогенетический эффект на аллергическое воспаление, изменяя направленность иммунного ответа от Th-2 на Th-1 типа.

Иммуотропный эффект ГМДП проявлялся нормализацией уровня γ -интерферона (IFN) и снижением числа Т-лимфоцитов-хелперов (Th) 2 типа у больных с инфекционным мононуклеозом. ГМДП может применяться при острых и хронических бактериальных, вирусных и грибковых инфекциях, которые являются частой причиной обострения или тяжелого течения бронховоспалительных заболеваний [47].

Проведение превентивной иммунокоррекции ГМДП у детей, больных среднетяжелой БА, привело к восстановлению Т-клеточного звена иммунной системы за счет улучшения процессов их дифференцировки с преобладанием зрелых форм, повышению количества CD4⁺-лимфоцитов. Клинико-иммунологическая эффективность ГМДП в лечении atopических заболеваний подтверждена экспериментальными и клиническими исследованиями, показавшими положительное влияние препарата на механизм аллергического воспаления с изменением дисбаланса Th-1/Th-2 типа на Th-1 тип.

За счет перераспределения субпопуляции лимфоцитов при применении ГМДП у детей отмечался рост ИРИ с нормализацией значений и увеличением пролиферативной активности лимфоцитов, активированных фитогемагглютинином. При этом отмечалось снижение уровня общего IgE и IL-4, достоверное повышение уровня CD-20⁺-лимфоцитов и снижение уровня ЦИК [119]. При лечении ГМДП у детей, больных БА, в первую неделю отмечалось повышение содержания IL-1 β и TNF- α , однако, потом их уровни снижались и отмечалось повы-

шение IL-2 и γ -IFN. Клиническая эффективность применения ГМДП проявлялась некоторым анаболическим эффектом – у детей повышался аппетит, росла масса тела, улучшались показатели пикфлоуметрии и при дальнейшем наблюдении почти вдвое ниже была кратность обострений заболевания. Это позволяло сократить не только потребность в применении бронхолитиков короткого действия, но и дозу постоянно назначенного лечения ингаляционных ГКС и перейти на лечение кромогликатом [57]. У больных с профессиональной БА клинический эффект применения ГМДП характеризовался снижением частоты приступов удушья, снижением интенсивности кашля и количества выделения мокроты, повышением пиковой скорости выдоха более чем на 20%. У всех больных отмечалось снижение степени дыхательной недостаточности и увеличивалась продолжительность ремиссии [125]. Препарат был безопасным: даже при превышении дозы ГМДП в 50-100 раз у здоровых добровольцев не наблюдалось нарушений со стороны сердечно-сосудистой и нервной систем. При этом, с учетом безопасности и особенностей действия препарата ГМДП, заключающихся в переключении иммунного ответа на Th-1 ответ – ключевой при ХОБЛ, с нормализацией содержания основных цитокинов, обеспечивающих воспаление при ХОБЛ и ОА, можно предположить его эффективность в медицинской реабилитации больных с сочетанием ХОБЛ и ОА.

Таким образом, сведения об эпидемиологии, клинических проявлениях и патогенетических механизмах ассоциации ХОБЛ и ОА являются недостаточно изученными и требуют уточнения. Современные протоколы лечения ХОБЛ не учитывают особенностей терапии ее сочетания с ОА, следовательно при сочетании ХОБЛ и ОА могут быть предложены препараты L-аргинина и пентоксифиллин, имеющие широкий спектр биологического действия и не противопоказанные при обоих заболеваниях. Медицинскую реабилитацию больным с сочетанием ХОБЛ и ОА, которым не всегда можно предложить общепринятые меры, возможно проводить с использованием иммуномодулирующего препарата ГМДП.

РАЗДЕЛ 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика исследованных больных

Под наблюдением находились 167 пациентов. Средний возраст больных составлял ($54,4 \pm 3,1$) лет. Среди них был 131 больной с ХОБЛ клинической группы В (GOLD II), в т.ч. 67 больных – с обострением ХОБЛ, сочетанной с ОА (основная группа), 64 больных с обострением ХОБЛ (I группа сравнения). Все пациенты были в возрасте от 49 до 63 лет и лечились в стационарных отделениях городских больниц г. Луганска на протяжении 2012-2015 гг. Среди обследованных больных с ХОБЛ мужчин было 111 (84,7 %), женщин – 20 (15,3 %). Все больные ХОБЛ были курильщиками, индекс курения составлял ($22,4 \pm 2,9$) пачка-лет. Длительность проявлений ХОБЛ равнялась ($6,6 \pm 0,7$) лет. Стаж болезни ОА в основной группе был равным ($3,3 \pm 0,4$) лет. У всех пациентов основной группы ОА был II стадии без синовита. В патологический процесс у всех больных с ОА были вовлечены крупные суставы – коленные, плечевые, голеностопные, в том числе в сочетаниях.

36 больных с ОА в фазе нестойкой ремиссии без признаков ХОБЛ вошли во II группу сравнения. Длительность заболевания ОА во II группе сравнения составляла ($3,5 \pm 0,6$) лет, курили в этой группе 8 (22,2 %), индекс курения у них был ($13,4 \pm 0,3$) пачка-лет. Этих пациентов также беспокоили периодические недлительные боли преимущественно в коленных суставах у всех больных (100 %), которые сочетались с болями в одном из тазобедренных суставов, плечевых, голеностопных, локтевых, плюсневых или суставах кистей рук при физической нагрузке или переменах погоды. Для выработки нормативных значений всех показателей были обследованы 32 практически здоровых лица того же пола и возраста.

ХОБЛ определяли как заболевание, которое можно предотвратить и лечить, и которое возникает в ответ на патогенное ингаляционное воздействие ча-

стиц или газов с неполностью обратимым ограничением воздушного потока [154]. Диагноз ХОБЛ, степень тяжести обострения и объем терапии базисной и обострения в начале исследования определялись в соответствии с рекомендациями приказа МОЗ Украины № 128 от 19.03.2007 [79], затем – приказа № 555 от 27.06.2013 г.

Диагноз ХОБЛ устанавливался на основании жалоб, анамнестических данных, клинической картины заболевания, результатов лабораторного и инструментального обследования. ХОБЛ у исследованных больных рассматривалась как клинической группы В, если по шкале mMRC уровень одышки у них составлял ≤ 2 баллов, результат САТ-теста - < 10 баллов, а уровень ОФВ₁ был > 50 %, количество обострений – менее 1 в год.

У пациентов основной группы до обострения результат опроса по шкале mMRC составил $(1,8 \pm 0,3)$ балла, результат САТ-теста был равным $(8,7 \pm 0,6)$ баллов, количество обострений в год достигало $(0,9 \pm 0,2)$ случая, уровень ОФВ₁ при поступлении в стационар - $(53,4 \pm 3,9)$ %, результат теста на обратимость бронхиальной обструкции при вдыхании короткодействующего бронхолитика (400 мкг сальбутамола) в начале лечения составлял $(4,1 \pm 0,5)$ %. Длительность обострения до госпитализации составляла $(2,7 \pm 0,7)$ дней. Обострение ХОБЛ было оценено как инфекционное средней тяжести – сатурация кислорода (SpO₂) – $(93,3 \pm 2,4)$ %.

Для верификации диагноза ОА использовали диагностические критерии Американской Коллегии Ревматологов (ACR) [290]. Стадию ОА у больных с преимущественным поражением коленных суставов устанавливали по классификации Келлгрена-Лоуренса [235].

В начале обследования все больные находились в периоде среднетяжелого инфекционного обострения ХОБЛ, которое проявлялось увеличением одышки, объема и гнойности мокроты, при этом базисная терапия, постоянно принимаемая пациентом, не улучшала состояния больного. У пациентов наблюдались также тревожность или проявления депрессии в виде сниженного настроения, у некоторых – повышенная возбудимость, нарушения сна, его ритма, глубины и

продолжительности, снижение аппетита, дыхательный дискомфорт, гиперемия зева, иногда — потливость, жажда, боль и тугоподвижность крупных суставов (плечевых, коленных, голеностопных, тазобедренных). Всем больным проводилось общеклиническое, биохимическое, спирометрическое и рентгенологическое обследование органов грудной клетки, крупных суставов, при необходимости — ультразвуковое исследование (УЗИ) суставов [227, 238]. У всех больных изучалась медицинская документация и, если в документации были указания на наличие заболевания суставов, а именно, ОА, или больной принимал нестероидные противовоспалительные препараты, на догоспитальном этапе или потом в стационаре они были проконсультированы ревматологом. Для сравнения результатов исследования больных ХОБЛ, сочетанным с ОА, и для определения влияния ОА на основные клинические показатели и звенья патогенеза были обследованы 64 больных с ХОБЛ клинической группы В без признаков ОА. Общая характеристика всех обследованных пациентов с ХОБЛ представлена в таблице 2.1.

Таблица 2.1

Общая характеристика всех обследованных больных ХОБЛ (n=131)

Показатель	Абс.	%
Клиническая группа ХОБЛ В (GOLD II)	131	100
Возраст больных (лет):		
– < 50	15	11,5
– 50-59	75	57,3
– 60-65	41	31,2
Пол больных:		
– мужчины	111	84,7 %
– женщины	20	15,3 %

Место жительства:		
– город	74	56,5
– село	57	43,5
Профессия:		
– рабочие	83	63,4
– служащие	19	14,5
– не работающие	29	22,1

Критериями включения в исследование, кроме наличия диагностированных болезней, были: согласие на участие в исследовании, приверженность предложенному варианту лечения. Критериями исключения были больные с бронхиальной астмой, больные других клинических групп, заболевания суставов другой этиологии, базисная терапия с включением оральных кортикостероидов, наличие сахарного диабета, злокачественных опухолей, туберкулеза, ХОБЛ профессиональной этиологии, отказ от участия в исследовании, ненадлежащее выполнение рекомендаций относительно обследования и лечения, вирусные заболевания печени, злоупотребление алкоголем. Критериями включения в исследования, больных с ОА были следующие: первичный ОА; согласие пациентов; II рентгенологическая стадия по классификации Келлгрена-Лоуренса [236]; интенсивность боли по ВАШ не больше 40 мм; регулярный прием НПВП в течение 30 дней за последние 3 месяца до начала исследования.

Критерии исключения: III-IV стадия по классификации Келлгрена-Лоуренса; вторичный ОА; заболевания суставов другой этиологии, травмы коленных суставов в анамнезе; системные заболевания соединительной ткани; инфаркт миокарда, инсульт в анамнезе; злокачественные заболевания; облитерирующие заболевания сосудов нижних конечностей; эрозивный эзофагит, пептическая язва желудка и двенадцатиперстной кишки; острые инфекционные

заболевания; психические заболевания, алкоголизм; интенсивность боли при ходьбе больше 40 мм по ВАШ.

Оценка клинической эффективности лечения осуществлялась по индексу WOMAC [254], выраженности боли в покое и при движениях (0-10 см по ВАШ), числу припухших и болезненных суставов, утренней скованностью (минуты). Для диагностики ОА коленных суставов применяли диагностические критерии Американского Колледжа ревматологов [290]:

Клинические симптомы:

- 1) боль в коленном суставе в течение большинства дней предыдущего месяца;
- 2) крепитация при активных движениях в суставах;
- 3) утренняя скованность длительностью не более 30 минут;
- 4) возраст свыше 37 лет;
- 5) костные разрастания коленного сустава при осмотре.

Для диагноза необходимы критерии 1,2,3 и 4 или 1,2 и 5 или 1 и 5. Чувствительность клинических признаков составляет 89 %, специфичность – 88 % [170, 179, 260].

Клинические, лабораторные и рентгенологические симптомы [32, 96, 236, 264, 275, 284]:

- 1) боль в коленном суставе в течение большинства дней предыдущего месяца;
- 2) остеофиты по краям суставных щелей (рентгенологически);
- 3) типичная для артроза синовиальная жидкость (светлая, вязкая, число клеток менее 2000/мл);
- 4) возраст старше 39 лет;
- 5) утренняя скованность длительностью не более 30 минут;
- 6) крепитация при активных движениях в суставе.

Для диагноза необходимы критерии 1 и 2 или 1,3,5 и 6, и 1,4,5 и 6. Чувствительность клинико-лабораторно-рентгенологических признаков составляет 94 %, специфичность – 88 %.

Для диагностики ОА тазобедренных суставов и суставов кистей рук применяли также критерии (ACR) [290] при обследовании ревматологических больных, сбор анамнеза, объективное обследование, исследование суставов, включая осмотр, пальпацию, оценку болевой чувствительности по ВАШ, определение индексов Лекена и WOMAC. Протокол обследования больных предусматривал определение всех параметров до начала лечения, перед выпиской, через месяц и через 1 год после проведения реабилитации.

Для оценки функционального состояния больных ОА использовали альгофункциональный индекс Лекена (1997), который определяли по характеру болевого синдрома, продолжительности скованности, наличием затруднений повседневной жизни и выражали в баллах (M. Lequesne) [239].

Общая характеристика больных II группы сравнения представлена в табл. 2.2.

Таблица 2.2

Общая характеристика больных II группы сравнения (с ОА), n=36

Показатель	Абс.	%
Больные с ОА	36	100
Возраст больных (лет):		
– < 50	4	11,1
– 50-59	21	58,3
– 60-65	11	30,6
Пол больных:		
– мужчины	13	36,1 %
– женщины	23	63,9 %
Место жительства:		
– город	20	55,6
– село	16	44,4
Профессия:		
– рабочие	23	63,9
– служащие	5	14,5
– не работающие	8	21,6

Критерии оценивания альгофункционального индекса Лекена для гонартроза представленные в табл. 2.3 были определены в соответствии с существующими рекомендациями.

Таблица 2.3

Таблица подсчета баллов по индексу Лекена

Показатель	Баллы
Ночная боль:	
- Только во время движения или в определенном положении	1
Даже в покое	2
Утренняя скованность или боль после сна:	
- меньше 15 мин.	1
-	
Боль возникает при ходьбе:	
- 15 мин. и более	2
Усиление боли после стояния в течение 30 мин.	1
Боль или дискомфорт при вставании из положения сидя	1
Максимальная дистанция при ходьбе без боли:	
- свыше 1 км	1
- около 1 км	2
- от 500 до 900 м	3
- от 300 до 500 м	4
- от 100 до 300 м	5
- меньше 100 м	6
- с одной палочкой или костылем	+1
- с двумя палочками или костылем	+2
Наличие затруднений в повседневной жизни:	
- можете ли Вы подняться на один пролет по ступенькам?	0-2

- можете Вы опуститься на один пролет по ступенькам?	0-2
- можете ли Вы что-нибудь положить на нижнюю полку шкафа, стоя на коленях?	0-2
- можете ли Вы идти по неровной дороге?	0-2
Возникает ли у Вас стреляющая боль и/или внезапное чувство утраты опоры в пораженной конечности?	
- иногда	1
- часто	2

Примечания:

1. градации ответа: 0 – легко, 1 – с усилием, 2 – невозможно;
2. тяжесть гонартроза (в баллах): 1-4 – слабо выраженная, 5-7 - средняя, 8-10 – выраженная, 11-12 – значительно выраженная, более 12 – резко выраженная.

При использовании функционального индекса WOMAC пациент самостоятельно отвечал на 24 вопроса, в частности, 5 вопросов, характеризующих выраженность боли в покое и при ходьбе; 2 вопроса, характеризующие выраженность и длительность скованности и 17 вопросов - функциональную недостаточность в повседневной жизни. Показатели выражали в см по ВАШ от 0 до 10 см.

Лечение всех больных осуществлялось согласно рекомендациям приказа МЗ Украины № 128 от 19.03. 2007 г. согласно степени тяжести ХОБЛ, и Приказа МОЗ Украины № 676 от 12.10.2007 – у больных ОА. В лечении использовались режим и диетическое питание (стол № 15). Лечение в стационаре включало назначение β_2 -агонистов короткого действия (сальбутамол) при помощи небулайзера «Omron X», антибиотиков (фторхинолонов – ципрофлоксацин или амоксициллин с клавулановой кислотой), системных ГКС препаратов (преднизолон, дексаметазон, бетаметазон) внутривенно, при стабилизации состояния больного назначались β_2 -агонисты короткого действия через спейсер и пролонгированного действия (сальметерол, формотерол) – в комбинации с ингаляционными ГКС

препаратами (будесонид, флутиказон) в соответствующей дозе через небулайзер и дозированные ингаляторы, муколитические и мукорегуляторные средства (ацетилцистеин, амброксол или сиропы с их содержанием), при необходимости - теофиллины пролонгированного действия перорально (аминофиллин), нестероидные противовоспалительные препараты (диклофенак натрия, мелоксикам) и хондропротекторы (хондроитинсульфат, глюкозамингликан или их сочетания). Этот вариант лечения был условно обозначен как «базисное». Физиотерапевтическое лечение осуществлялось с использованием массажа груди и спины, магнитотерапии на грудную клетку, суставы, ультразвук с гидрокортизоновой мазью, индуктотермия на грудную клетку, дыхательной гимнастики при улучшении состояния больного (табл. 2.4).

Таблица 2.4

Использованные методы лечения больных ХОБЛ (n=131)

Лечебное средство	Основная группа (n=64)		Группа сравнения (n=67)	
	абс.	%	абс.	%
β_2 -агонисты короткого и длительного действия	64	100	67	100,0
Ингаляционные ГКС	64	100	67	100,0
Системные ГКС	64	100	67	100,0
Муколитические и отхаркивающие средства	64	100	67	100,0
Немедикаментозные средства лечения (массаж, физиопроцедуры)	57	89,0	63	94,0

Больные основной группы соответственно виду лечения методом слепой рандомизации были разделены на две подгруппы, в том числе, 35 больных – подгруппа А та 32 пациента – подгруппа Б (см. табл. 2.5).

Больные подгруппы А получали лечения обострения ХОБЛ, сочетанной с ОА согласно протоколам, которое было условно обозначено как «базисное». Больным подгруппы Б дополнительно к базисным средствам лечения обострения ХОБЛ, сочетанной с ОА, назначали препарат пентоксифиллина пролонгированного – «Агапурин-ретард» в дозе 400 мг один раз в сутки утром и препарат L-

аргинина «Тивортин» по 100 мл внутривенно капельно 1 раз в день в течение 10 дней [163, 165].

Таблица 2.5

**Характеристика подгрупп больных ХОБЛ,
сочетанной с ОА (М ± m)**

Показатели	Подгруппы больных основной группы	
	А (n=35)	Б (n=32)
1. Пол		
– мужчины (%)	29 (82,8 %)	26 (81,2 %)
– женщины (%)	6 (17,2 %)	6 (18,8 %)
2. Возраст (лет)	53,6 ± 2,9	55,2 ± 3,5
3. Индекс курения (пачка-лет)	21,7 ± 2,7	23,1 ± 3,2
3. Длительность ХОБЛ (лет)	6,4 ± 0,8	6,8 ± 0,7
4. Длительность ОА (лет)	3,2 ± 0,5	3,4 ± 0,4
5. Количество обострений ХОБЛ за год	1,0 ± 0,4	0,9 ± 0,5

Примечание. $p > 0,05$ – расхождения недостоверны.

Все дополнительные препараты, включенные в базисное лечение, хорошо переносились больными, случаев побочного действия отмечено не было. Клиническое обследование пациентов проводили в первые 1-2 дня пребывания в стационаре и при выписке. После выписки больным подгруппы А назначали препарат ГМДП в дозе 1 мг утром натощак на протяжении 10 дней.

Таким образом, формирование групп шло методом слепой рандомизации. Больные с ХОБЛ, сочетанной с ОА, в пределах каждой подгруппы достоверно не отличались между собой по возрасту, полу, месту проживания, сопутствующим заболеваниям, что давало возможность сравнивать результаты лечения.

2.2. Методы исследования, контрольная группа и математическая обработка полученных результатов

Клиническое обследование больных включало изучение жалоб, анамнестических данных. У всех пациентов выявлялись клинические синдромы, присущие

обострению ХОБЛ (респираторный, необратимой бронхиальной обструкции, астено-невротический), сухие свистящие хрипы над легочными полями, нарушения легочной вентиляции и другие). Кроме того, пациентов с сочетанием ХОБЛ и ОА, периодически беспокоили проявления суставного синдрома – боли в крупных суставах при ходьбе, а также иногда ночью в покое, «стартовые» боли утром при вставании, тугоподвижность в суставах. Для оценки респираторного синдрома у всех больных с ХОБЛ независимо от наличия ОА в стационаре использовали данные шкалы mMRC и САТ-теста [139, 155]. Обязательный объем лабораторных исследований включал определение общеклинических (анализы крови, мочи, кала) и биохимических показателей (протеинограмма, глюкоза, печеночные пробы), анализ мокроты, УЗИ суставов. Биологическими средами больных, подлежащих исследованию, были сыворотка и форменные элементы крови, конденсат влаги выдохнутого воздуха, моча, мокрота. Биохимические исследования сыворотки крови выполнялись в соответствии с унифицированными методами. СРБ у здоровых лиц составлял ($3,8 \pm 0,7$) мг/л. Контрольную группу составили 32 практически здоровые лица того же возраста и пола (табл. 2.6).

Таблица 2.6

Общая характеристика контрольной группы (n=32)

Показатели	Абс.	%
Возраст больных (лет):		
– < 50	4	12,5
– 50-59	18	56,3
– 60-65	10	31,2
Пол:		
– мужчины	27	84,4 %
– женщины	5	15,6 %
Место жительства:		
– город	18	56,3
– село	14	43,7

Профессия:		
– рабочие	20	62,5
– служащие	5	15,6
– не работающие	7	21,9

Исследование в крови количества LTB₄ выполнялось с использованием набора LTB₄ ELISA kit (Enzo Life Sciences, USA), и TxB₂ – с помощью набора TXB₂ ELISA kit (Enzo Life Sciences, USA) методом иммуноферментного анализа.

Измерения осуществляли на спектрофотометре «Rider-2100» (USA) при длине волны $\lambda=405$ нм.

Показатели спирограммы у практически здоровых лиц и пациентов II группы сравнения не выходили за пределы нормальных значений – табл. 2.7.

Таблица 2.7

Показатели спирограммы у практически здоровых лиц и пациентов II группы сравнения ($M \pm m$)

Показатель	Группы больных	
	Практически здоровые лица (n=32)	II группа сравнения (n=36)
ЖЕЛ (л)	$4,2 \pm 0,6$	$3,9 \pm 0,7$
% к должн.	$86,3 \pm 4,2$	$84,8 \pm 4,2$
ОФВ ₁ , л/с	$3,8 \pm 0,4$	$3,5 \pm 0,6$
% к должн.	$83,4 \pm 4,7$	$83,3 \pm 2,8$
ФЖЕЛ	$3,9 \pm 0,4$	$3,7 \pm 0,3$
	$81,8 \pm 3,8$	$78,2 \pm 3,4$
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	$97,4 \pm 3,9$	$94,6 \pm 4,2$
ПСВ	$3,7 \pm 0,4$	$3,5 \pm 0,5$
МОС ₂₅	$65,9 \pm 3,7$	$67,2 \pm 4,4$
МОС ₅₀	$72,8 \pm 4,3$	$74,3 \pm 3,7$
МОС ₇₅	$58,4 \pm 3,4$	$57,6 \pm 3,7$

Примечание. $p > 0,05$ при сравнении показателей между группами.

У практически здоровых лиц содержание LTB₄ в сыворотке крови равнялся (345,3±37,6) пг/мл, в моче – (53,2±4,7) пг/мл. ТхА₂ по стабильному метаболиту ТхВ₂ в сыворотке крови составил (233,6±37,4) пг/мл, в моче – (114,8±9,3) пг/мл.

Уровень NO_x в сыворотке крови и КВВВ определялся в соответствии с описанными методиками [171]. Для количественного определения NO_x спектрофотометрическим методом строили калибровочную кривую для оптической плотности стандартных растворов NaNO₂ в диапазоне концентраций 0-150 мкмоль/л. Измеряли на спектрофотометре «Rider PR 2100» при длине волны $\lambda=540$ нм. Содержание NO_x у исследуемых в биологических жидкостях у здоровых лиц составляло, соответственно, в сыворотке крови (4,39 ± 0,1) мкмоль/л, в КВВП – (5,13 ± 0,31) мкмоль/л. У всех обследованных определяли в крови содержание иммуноглобулинов (Ig) А, М, G (по A.G. Manchini, 1965) [250], Е – методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы ООО «Полигност» (РФ, СПб), а также циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Содержание ЦИК в сыворотке крови изучали по методу Н. Digeon et.al. (1977) [200]. Для анализа фракционного состава ЦИК использовались -концентрации полиэтиленгликоля 2,5 %, 3,5 % и 6 %: определялись крупно- (>19 S), средне- (11 S-19 S) и низкомолекулярные (<11 S) фракции. У всех обследованных фенотипирование лимфоцитов проводили методом проточной цитометрии в тесте с моноклональными антителами классов CD3+, CD4+, CD8+ и CD22+ (с тест-системами ТОВ «Биомедспектр», г. Москва, РФ). Показатели клеточного и гуморального иммунитета здоровых лиц отражены в табл. 2.8.

Рентгенологическое исследование включало рентгенографию органов грудной клетки в прямой и боковой проекции; результаты сравнивались с описанными у больных бронхолегочными заболеваниями в литературных источниках [70].

Рентгенологическое исследование крупных суставов также проводили в 2-х проекциях, при необходимости исследование дополняли методом УЗИ [284].

Таблица 2.8

Некоторые иммунные показатели крови у здоровых лиц, $M \pm m$

Показатель	Показатель здоровых лиц (n=25)
IgA, г/л	$1,34 \pm 0,09$
IgM, г/л	$1,62 \pm 0,08$
IgG, г/л	$11,8 \pm 0,4$
IgE, МЕ/мл	$27,6 \pm 8,2$
ЦИК:	
– общ., г/л	$1,80 \pm 0,03$
– крупн., г/л	$0,83 \pm 0,04$
%	$46,10 \pm 2,20$
– средн., г/л	$0,62 \pm 0,03$
%	$34,40 \pm 1,50$
– мелком., г/л	$0,45 \pm 0,02$
%	$19,5 \pm 1,20$
CD3+, 10 ⁹ /л,	$1,26 \pm 0,04$
%	$68,30 \pm 2,46$
CD4+, 10 ⁹ /л,	$0,84 \pm 0,03$
%	$45,53 \pm 1,60$
CD8+, 10 ⁹ /л,	$0,42 \pm 0,02$
%	$22,77 \pm 0,79$
CD4/CD8	$2,00 \pm 0,05$
CD22+, 10 ⁹ /л	$0,44 \pm 0,01$
%	$21,60 \pm 0,80$

Для изучения ФВД применялся компьютерный спирограф «Microlab» (MIR, Италия). Анализировались основные показатели кривой „поток-объем”: форсированного выдоха и структуры общей емкости легких, приведены в долж-

ных величин (в процентах): жизненная емкость легких (ЖЕЛ), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), ОФВ₁, мгновенные максимальные скорости выдоха на уровне 75 %, 50 % и 25 % от FVC (МОС75, МОС50, МОС25), пиковую объемную скорость выдоха с помощью пикфлоуметра фирмы «Boehringer Ingelheim».

MCV эритроцитов измерялся на аппарате «Sysmex K-1000» (Япония).

Степень легочной недостаточности (ЛН) по клиническим проявлениям определялась согласно рекомендациям Украинской Ассоциации фтизиатров и пульмонологов [22, 164] и по данным спирограммы. Для оценки обратимости бронхиальной обструкции у больных ХОБЛ использовался фармакологический ингаляционный тест с β_2 -адреномиметиком сальбутамолом (400 мкг); результаты оценивались через 15 мин. после ингаляции препарата. Увеличение FEV1 <10 % от исходной величины расценивалось нами как необратимая бронхиальная обструкция у пациентов с ХОБЛ, а у здоровых лиц показатель составлял $(4,3 \pm 0,3)$ % - как физиологическая реакция.

Пульсоксиметрию для определения сатурации кислорода (SpO₂) у больных осуществляли с помощью аппарата «Ютасокси» (г. Харьков, Украина). Показатель SpO₂ у здоровых лиц равнялся $(97,4 \pm 1,2)$ %.

КВВВ собирался с помощью «Устройства для сбора конденсата влаги выдохнутого воздуха» [105], при котором исключалось попадание слюны и бронхиального секрета.

Наличие суставных поражений подтверждалась исследованием состояния экзогенных изменений у больных и испытуемых контрольной группы с помощью аппарата для УЗИ фирмы Esaote (Голландия) [227].

Спонтанную и АДФ-индуцированную АСТр изучали с использованием стандартного раствора АДФ (аденозин-5'-дифосфат динатриевая соль, «Ренам») в концентрации 2,5 и 5 мкм/л на лазерном агрегометре НПФ БИОЛА 230 LA. Исследование агрегации тромбоцитов проводилось турбидометрическим методом Борна [183].

Забор крови для изучения АСТр проводили из кубитальной вены рано утром натощак. В пробирку с 3,8 % раствором цитрата натрия добавляли по 5 мл крови (соотношение крови и цитрата 9:1). Период инкубации крови составлял 25 минут. Для получения богатой тромбоцитами плазмы кровь центрифугировали 10 мин. со скоростью 1000 об/мин. при комнатной температуре, для получения бедной тромбоцитами плазмы – 3000 об/мин. на протяжении 15 минут. Кривые агрегации строились с помощью компьютера, сопряженного с агрегометром, после получения информации с автоматическим расчетом показателей.

Описание методики. Перед началом исследования плазму надо поместить в термостат агрегометру и прогреть 3-5 минут. при температуре 37 °С. Затем калибруют: наливают 0,01 мл 100 мМ раствора ЭДТА, добавляют 0,3 мл обогащенной тромбоцитами плазмы и опускают в кювету мешалку. ЭДТА предотвращает образование агрегатов и разрушает уже имеющиеся. После этого кювету помещают в лунку для проведения исследования. Через 20 секунд кювету с обогащенной тромбоцитами плазмой заменяют на кювету, содержащую 0,3 мл бедной тромбоцитами плазмы. Через 20 с калибровки завершается, после чего можно проводить исследования АЗТ. Для этого в лунку, в которой проводится исследование, устанавливают кювету с обогащенной тромбоцитами плазмой, опускают мешалку. В течение 5 минут на экране компьютера чертится график спонтанной агрегации тромбоцитов. Для получения графика АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов в кювету с обогащенной тромбоцитами плазмой на 30 секунде исследования дополняют 0,03 мл АДФ.

Состояние агрегации тромбоцитов оценивали на основе анализа показателей кривой светопропускания и кривой среднего радиуса агрегатов. При этом светопропускание обедненной тромбоцитами плазмы анализатор автоматически принимает за 100 %, богатой – 0 %. По кривой светопропускания рассчитывали показатели степени и скорости агрегации тромбоцитов.

Степень агрегации определяется как максимальное увеличение светопропускания после добавления индуктора, и измеряется в процентах. Скорость агрегации определяется как максимальный наклон кривой светопропускания, из-

меряется в процентах в минуту. По кривой среднего размера агрегатов также определяются степень и скорость агрегации. При этом размер одиночных тромбоцитов принимается за 1. Степень агрегации определяется как максимальное значение среднего размера агрегатов после добавления индуктора, и измеряется в относительных единицах. Скорость агрегации определяется как максимальный наклон кривой среднего размера, и измеряется в относительных единицах в минуту.

Для кривых среднего размера иногда вычисляют также показатель агрегации (предложенный А. Габбасовым) по формуле:

$$A = \left(\frac{U_{\max}}{U_0} \right)^2 - 1, \quad (2.1)$$

где $U_{\max}$ – максимальный средний радиус агрегатов,

U_0 – минимальный средний радиус агрегатов.

Показатель агрегации отражает относительное увеличение среднего радиуса агрегатов, и равен 0 при отсутствии агрегации. Кроме того, оценивали степень дезагрегации по формуле:

$$\frac{U_{\max} - U_{\min i}}{U_{\max}} \times 100\%, \quad (2.2)$$

где $U_{\max}$ – максимальный средний радиус агрегатов, $U_{\min i}$ – минимальный радиус после достижения пика кривой.

Определяли $CP_{\text{Асп}}$ – показатель спонтанной агрегации, $CP_{\text{Аадф}}$ – показатель АДФ-индуцированной агрегации, $CP_{\text{МНсп}}$ – максимальный наклон кривой среднего радиуса спонтанной агрегации, $CP_{\text{МНадф}}$ – максимальный наклон кривой среднего радиуса АДФ-индуцированной агрегации, CP_t – время максимальной агрегации по кривой среднего радиуса, $CP_{\text{ДА}}$ – степень дезагрегации (табл. 2.9).

**Состояние агрегационной способности тромбоцитов по данным анализа
кривой по относительному среднему радиусу агрегатов ($M \pm m$)**

Показатель	Здоровые лица (n = 32)
СРАсп (усл. ед.)	$1,2 \pm 0,6$
СРАадф (усл. ед.)	$35,0 \pm 6,2$
СРМНсп (ед./мин.)	$0,3 \pm 0,1$
СРМНадф (ед./мин.)	$14,3 \pm 1,5$
СРt (с)	$67,8 \pm 3,6$
СРДА (%)	$38,4 \pm 2,3$

По кривой светопропускания рассчитывали показатели степени и скорости агрегации тромбоцитов. Примеры кривой спонтанной (а) и АДФ-индуцированной (б) агрегации тромбоцитов приведены на рис. 2.1.

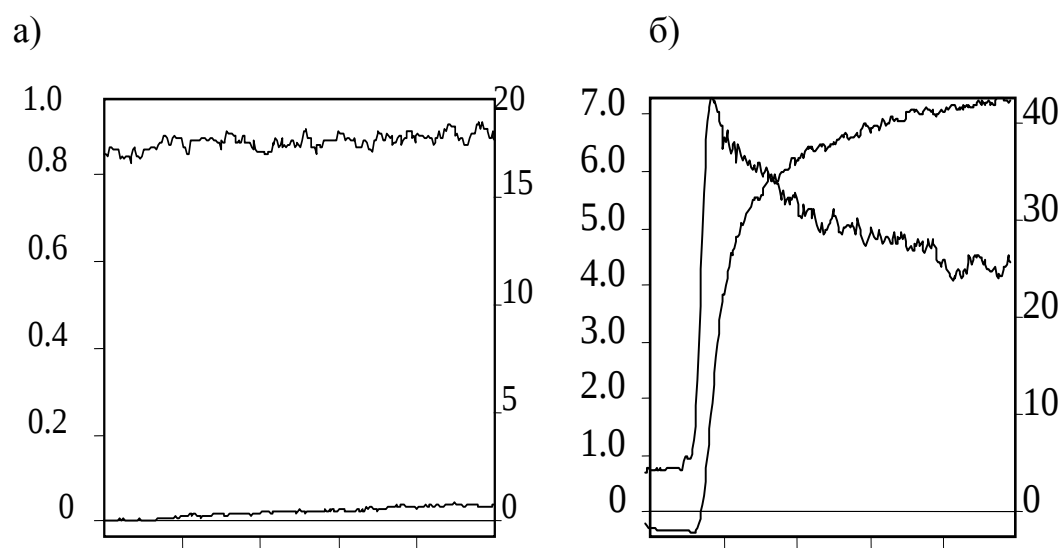


Рис. 2.1. Кривые спонтанной (а) и АДФ-индуцированной (б) агрегации тромбоцитов.

Интенсивность болевого синдрома оценивалась по данным визуально-аналоговой шкалы (ВАШ).

Математическая обработка полученных данных выполнялась на IBM-совместимой ЭВМ Pentium II 450 Intel MMX Technology с использованием ли-

цензионных программ „Microsoft Excel” и „Statistica” [107], рассчитанных на статистическую обработку медицинской информации – пакет Mathcad 7 Professional (Math Soft Inc.1997). Вычисляли среднюю арифметическую (M), ее ошибку (m). При нормальном распределении количественных показателей достоверность различий средних величин двух выборок оценивали по критерию Стьюдента (t). При изучении возможной взаимосвязи между двумя выборками для оценки степени его силы определяли коэффициент линейной корреляции (r), в других случаях использовали непараметрический Т-критерий Вилкоксона и U-Манна-Уитни.

Изучение медицинской документации осуществлялось путем копирования историй болезни, амбулаторных карт исследованных больных (анализировались дневниковые записи, выписные эпикризы, результаты инструментального и лабораторного исследований). Изучались талоны регистрации уточненных диагнозов, журналы регистрации вызовов врача на дом, выдачи больничных листков, журналы вызовов на дом врачей «скорой медицинской помощи».

Приведенные данные свидетельствуют о том, что для достижения цели исследования и решения поставленных задач были сформированы репрезентативные группы больных, а избранные современные информативные методы исследования позволяли в полном объеме объективно оценивать функциональное состояние органов и систем у обследуемых.

РАЗДЕЛ 3

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ, СОЧЕТАННОЙ С ОСТЕОАРТРОЗОМ, И ВЛИЯНИЕ НА НЕЕ БАЗИСНЫХ СРЕДСТВ ЛЕЧЕНИЯ

Средний возраст больных основной группы составлял $(54,2 \pm 4,3)$ года, среди них мужчин было 111 (84,7 %), женщин – 20 (15,3 %). Индекс курения равнялся $(21,7 \pm 2,7)$ пачка-лет. Средний возраст пациентов I группы сравнения составлял $(55,2 \pm 3,5)$ года, среди них женщин было 6 (18,8 %), мужчин – 26 (81,2 %) с индексом курения $(23,1 \pm 3,2)$ пачка-лет. Длительность заболевания ХОБЛ пациентов основной группы составляла $(6,6 \pm 0,7)$ лет, I группы сравнения – $(6,7 \pm 0,8)$ лет. У пациентов основной группы отмечалось $(1,0 \pm 0,2)$ инфекционных обострений в год, у больных I группы сравнения – $(0,9 \pm 0,3)$ случаев ($p > 0,05$). Длительность заболевания ОА у пациентов основной группы составляла – $(3,3 \pm 0,3)$ лет. При этом у 47 больных (70,1 %) этой группы стаж ОА был меньше 5 лет, у 18 человек (26,9 %) – от 5 до 10 лет, у 2 обследованных (3 %) – больше 10 лет. Во II группе сравнения (36 больных) 23 пациента (63,9 %) страдали ОА меньше 5 лет, 11 (30,6 %) – от 5 до 10 лет, 2 (5,5 %) – больше 10 лет, в среднем, – $(3,7 \pm 0,5)$ лет. Длительность обострения до госпитализации у пациентов основной группы составляла $(2,7 \pm 0,7)$ дней, I группы сравнения – $(3,4 \pm 0,6)$ дней. Все больные отметили усиление одышки, количества и гнотности мокроты. В начале периода наблюдения все показатели больных обеих подгрупп А и Б основной группы были сравнимы между собой.

По результатам исследования у всех больных основной группы и I группы сравнения, был выявлен общеинтоксикационный синдром, который проявлялся повышенной температурой тела до $37,5 - 38,2^{\circ}\text{C}$ у 50 пациентов (74,6 %) основной группы и у 48 (75,0 % хворих) I группы сравнения, а также – потливостью, общей слабостью, недлительной головной болью у всех обследованных больных (100 %). У всех пациентов с ХОБЛ (100 %) и ХОБЛ, сочетанным с ОА (100 %),

диагностировался респираторный синдром, который характеризовался одышкой смешанного характера при незначительной физической нагрузке – ходьба по ровной поверхности, надсадным кашлем, беспокоившим их в течение суток, с выделением значительного количества – до 30-50 мл вязкой мокроты желтого, желто-зеленого или серого цвета, дистанционными свистящими хрипами, чувством постоянной тяжести в грудной клетке, саднением за грудиной. У пациентов всех групп отмечался астено-невротический синдром, который проявлялся тревожностью у 37 больных (55,2 %) основной и у 29 пациентов (45,3 %) I группы сравнения, раздражительностью – у 46 обследованных (68,6 %) основной и у 26 лиц (40,6 %) I группы сравнения, сниженным настроением – у 61 (91,0 %) лиц основной и у 38 (59,4 %) – I группы сравнения. Астено-невротический синдром имел место у 11 лиц (30,6 %) II группы сравнения и проявлялся тревожностью, раздражительностью и поверхностным сном. Сравнительная характеристика частоты клинических синдромов у лиц основной группы и I группы сравнения представлена на рис. 3.1.

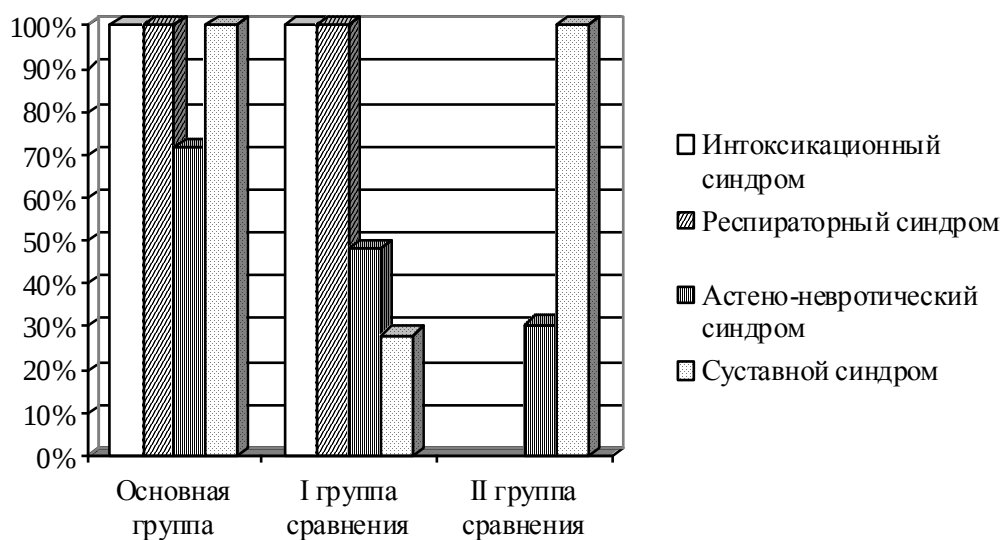


Рис. 3.1. Сравнительная характеристика клинических синдромов у больных исследованных групп.

У всех пациентов (67-100 %) основной группы имел место суставной синдром, который проявлялся утренней скованностью в коленных суставах. У 59 больных (88,1 %) основной группы, в том числе у 31 больного подгруппы А и 28

пациентов подгруппы Б наблюдались боли в коленных суставах, чаще «стартовые», сочетающиеся с тугоподвижностью в них, а также при физической нагрузке, ночью или при смене метеоусловий, хруст в коленных суставах при приседании. 4 пациентов (5,9 %) беспокоили боли в одном из тазобедренных суставов, 28 (41,8 %) – в одном или обоих плечевых суставах, 23 (34,3 %) – отмечали боли в голеностопных суставах и суставах стоп, у 16 (23,9 %) – были боли в локтевых суставах и суставах кистей рук. Интенсивность болевого синдрома по данным ВАШ (см. табл. 3.1) составляла $(3,0 \pm 0,3)$ см. У 9 больных (28,1 %) I группы сравнения недлительные ноющие боли в мышцах и суставах, чаще в коленных, локтевых отмечались при смене метеоусловий.

Таблица 3.1

Оценка функциональных изменений суставов у исследованных больных

Показатель	Практически здоровые лица (n=32)	Основная группа (n=67)	I группа сравнения (n=64)	II группа сравнения (n=36)
Тест Лекена, баллы	$1,3 \pm 0,4$	$8,8 \pm 0,28^*$	$1,6 \pm 0,3^)$	$6,4 \pm 0,26^{*^{\circ}}$
ВАШ боли при движении, см	$0,4 \pm 0,02$	$3,4 \pm 0,2^*$	$0,9 \pm 0,1^{*})$	$3,0 \pm 0,3^{*^{\circ}}$
ВАШ боли в покое, см	$0,1 \pm 0,01$	$1,3 \pm 0,3^*$	$0,3 \pm 0,1^{*})$	$1,1 \pm 0,2^*$

Примечания: 1. * – $p < 0,05$ при сравнении показателей обследованных больных с практически здоровыми лицами; 2. ⁾ – $p < 0,05$ при сравнении показателей между основной и I группой сравнения; 3. [°] – $p < 0,05$ при сравнении показателей между основной и II группой сравнения.

Как представлено в табл. 3.1, уровень боли при движениях по данным ВАШ у больных основной группы был несколько выше, чем у больных II группы сравнения, а выраженность болевого синдрома в покое была сравнимой с таковым у больных II группы сравнения (с ОА без ХОБЛ). У больных основной группы показатель теста Лекена составлял $(8,80 \pm 0,28)$ 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 ($p < 0,05$).

У пациентов II группы сравнения ОА был без синовита. Суставной синдром отмечался у всех больных, был периодическим, чаще при значительных физических нагрузках. Больных II группы сравнения боли в коленных суставах беспокоили в 31 (86,1 %) случае, в одном из тазобедренных суставов – в 2 (5,6 % случаев), у 13 пациентов (36,1 %) наблюдались боли в плечевых суставах, у 7 (19,4 %) – в голеностопных и плюсневых суставах, у 8 (22,2 %) – в локтевых и суставах кистей рук.

При осмотре пациентов групп основной и I-й сравнения были слышны дистанционные свистящие хрипы, выявлялась бочкообразная грудная клетка, ригидная при пальпации. В дыхании принимали участие вспомогательные мышцы плечевого пояса. При перкуссии отмечался коробочный перкуторный звук, при аускультации – на фоне ослабленного везикулярного дыхания наряду со свистящими и жужжащими хрипами выслушивались влажные крупно- и среднепузырчатые хрипы, количество которых уменьшалось при покашливании. Частота дыхательных движений грудной клетки пациентов основной группы была ($24,3 \pm 1,2$) за 1 мин., I группы сравнения – ($24,5 \pm 1,4$) в 1 мин. Пульс больных основной группы был ($101,7 \pm 4,5$) уд. за 1 мин., I группы сравнения – ($103,4 \pm 5,1$) уд. за 1 мин. АД систолическое равнялось ($137 \pm 9,2$) мм рт. ст., и ($134,7 \pm 5,1$) мм рт.ст. соответственно, диастолическое ($84,7 \pm 3,4$) мм рт. ст., и ($83,6 \pm 4,9$) мм рт. ст..

При осмотре коленных суставов у 41 больного (61,2 %) основной группы отмечалась незначительная деформация одного коленного сустава, у 12 (18,8 %) – двух коленных суставов, при пальпации коленные суставы были болезненными у 42 пациентов (62,7 %). Изменения суставов пальцев рук с узелками Бушара (проксимальных) и узелками Гебердена (дистальных) у больных основной группы встречались в 52 случаях (77,6 %) и сочетались с изменениями ногтей по типу «часовых стекол». У пациентов I группы сравнения изменения суставов фаланг пальцев и ногтей по типу «часовых стекол» наблюдались в 27 случаях (42,2 %), что было реже, чем в основной группе, в 1,8 раза ($p < 0,05$). У 14 пациентов

(21,8 %) были отмечены узелки Бушара и Гебердена. У больных II группы сравнения узелки Бушара и Гебердена встречались у 19 лиц (52,7 %). При пальпации коленных суставов периартикулярная болезненность отмечалась у 13 лиц (36,1 %) II группы сравнения.

В анализе крови пациентов основной группы наблюдался лейкоцитоз со средним количеством лейкоцитов $(10,1 \pm 0,9) \times 10^9/\text{л}$ с наличием $(7,6 \pm 0,6) \%$ палочкоядерных нейтрофилов. У пациентов I группы сравнения содержание лейкоцитов было несколько ниже – $(9,7 \pm 0,6) \times 10^9/\text{л}$. У больных II группы сравнения количество лейкоцитов крови было в пределах референтной нормы – $(5,7 \pm 0,6) \times 10^9/\text{л}$. Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) у больных основной группы составляла $(23,3 \pm 2,1)$ мм/час, у пациентов I группы сравнения – $(21,9 \pm 2,7)$ мм/час, II – $(15,7 \pm 1,3)$ мм/час.

Уровень СРБ у больных основной группы при поступлении в стационар был равным $(7,3 \pm 0,8)$ мг/л, не отличался от такового в I группе сравнения – $(7,2 \pm 0,6)$ мг/мл, однако, был выше, чем во II группе сравнения $(4,9 \pm 0,5)$ мг/л в 1,5 раза ($p < 0,05$) и выше, чем у практически здоровых лиц, в среднем, в 1,9 раза ($p < 0,05$).

В анализе мокроты пациентов основной группы и I группы сравнения обнаруживались нейтрофильные лейкоциты до всего поля зрения. Утренний кратковременный кашель с беловато-слизистым отделяемым беспокоил только 8 (22,2 %) курящих пациентов II группы сравнения, однако, анализ мокроты был в пределах нормы.

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки ни у одного больного с ХОБЛ не выявляло признаков пневмонии. При этом у больных обеих групп: основной и I группы сравнения диагностировались эмфизема легких и пневмофиброз: ограниченный – соответственно в 37 (55,2 %) и в 31 (48,4 %) случаях и полисегментарный – соответственно у 30 (44,8 %) и 33 (51,6 %) обследованных.

Бронхоскопическое исследование было проведено 49 пациентов (73,1 %) основной группы и 45 (70,3 %) – группы сравнения. Следует отметить, что у бо-

льшинства больных основной группы из 49, которым было проведено фибробронхоскопическое обследование, у 45 (91,8 %), диагностировался гнойный эндо-
 бронхит, и только у 4 (8,2 %) – катарально–гнойный. У больных I группы срав-
 нения при фибробронхоскопическом исследовании гнойный эндобронхит был
 диагностирован в 52 случаях (80,9 %), а катарально-гнойный эндобронхит – у 12
 исследованных (19,1 %).

При спирометрическом обследовании у пациентов основной группы суще-
 ственных отличий от показателей I группы сравнения не наблюдалось (см. табл.
 3.2).

Таблица 3.2

Показатели спирограммы у обследованных больных с ХОБЛ ($M \pm m$)

Показатель	Группы больных	
	Основная группа (n=67)	I группа сравнения (n=64)
ЖЕЛ (л)	$3,6 \pm 0,4$	$3,5 \pm 0,6$
% к должн.	$64,4 \pm 5,6$	$64,3 \pm 6,1$
ОФВ ₁ , л/с	$2,3 \pm 0,3$	$2,2 \pm 0,4$
% к должн.	$55,4 \pm 3,9$	$59,6 \pm 3,7$
ФЖЕЛ	$3,4 \pm 0,3$	$3,2 \pm 0,4$
	$63,8 \pm 4,6$	$54,2 \pm 4,1$
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	$67,6 \pm 4,2$	$68,8 \pm 4,4$
ПСВ	$2,1 \pm 0,2$	$2,3 \pm 0,3$
МОС ₂₅	$55,7 \pm 4,8$	$57,2 \pm 5,1$
МОС ₅₀	$52,9 \pm 5,2$	$54,3 \pm 4,9$
МОС ₇₅	$38,4 \pm 3,2$	$37,6 \pm 3,4$

Примечание. $p > 0,05$ при сравнении показателей между исследованными
 группами больных.

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 лиц (18,8 %) па-
 циентов подгруппы Б, при этом ЛН II степени – соответственно у 28 (80 %) и 26
 (81,2 %) лиц. У больных I группы сравнения ЛН I степени по данным исследо-
 вания ФВД выявлялась у 14 больных (21,9 %), а ЛН II степени – в 50 случаях

(78,1 %).

SpO₂ 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 меньше на 63,1 м или на 16,6 % ($p < 0,05$), чем у лиц I группы сравнения – $(379,5 \pm 17,3)$ м, и на 19,40 % ($p < 0,05$) меньше, чем во II группе сравнения – $(392,8 \pm 19,3)$ м (см. рис. 3.2).

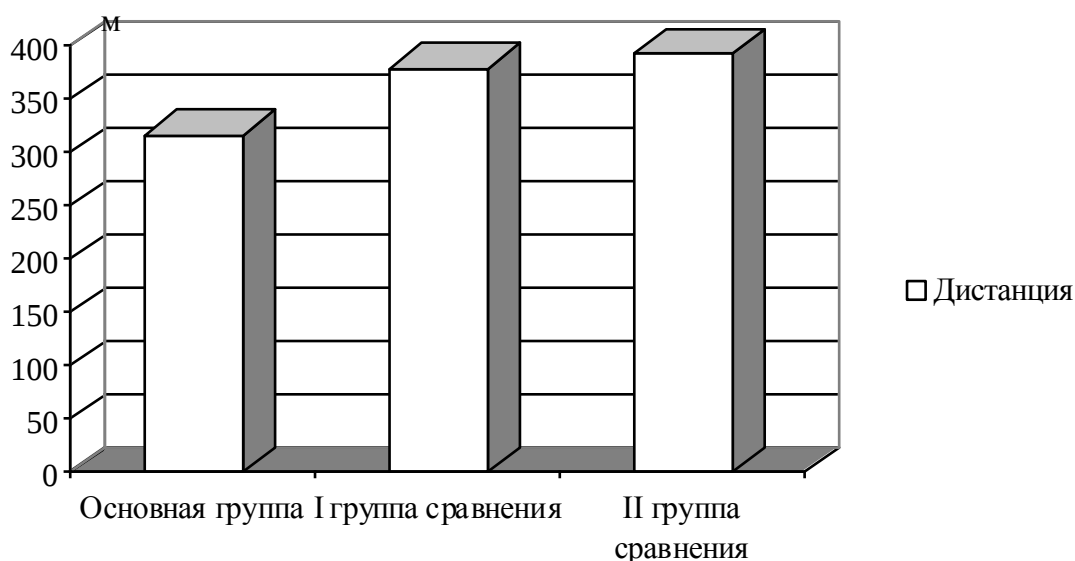


Рис. 3.2. Сравнительные результаты теста с 6-минутной ходьбой у больных исследованных групп

При оценке состояния коленных суставов по шкале WOMAC у больных исследованных групп с ОА было установлено (см. табл. 3.3), что при сходном уровне боли у пациентов основной группы уровень скованности в коленных суставах был на 24,2 % ($p < 0,05$) выше, что сопровождалось и более высоким уровнем функциональной недостаточности – на 21,9 %. Суммарный показатель шкалы WOMAC у лиц основной группы был выше, чем во II группе сравнения, на 21,4 % ($p < 0,05$). При рентгенологическом исследовании коленных суставов у всех больных основной и II группы сравнения были выявлены сужение щели бедренно- большеберцового или бедренно надколенникового суставов, небольшие – до 2-3 мм остеофиты и (или) субхондральный склероз, субхондральные

кисты. При УЗИ– исследовании симптомы синовита коленных суставов у больных основной группы не выявлялись.

Таблица 3.3

**Динамика индекса WOMAC у обследованных пациентов с ОА
(гонартрозом)**

Шкала индекса WOMAC	Основная группа (n=59)	II группа сравнения (n=36)
Выраженность боли (баллы)	70,34 ± 27,51	65,33 ± 13,17
Скованность (баллы)	32,07 ± 11,19	24,32 ± 9,14*
Функциональная недостаточность (баллы)	198,81 ± 23,46	155,25 ± 21,36*
WOMAC суммарно (баллы)	301,22 ± 32,03	236,80 ± 31,13*

Примечание. *– $p < 0,05$ при сравнении показателей между исследованными группами больных с ОА.

Таким образом, у больных основной группы в период обострения ХОБЛ отмечались клинические синдромы: интоксикационный и респираторный – у всех пациентов (100 %), астено-невротический – у 68,6 % больных, суставной – во всех случаях (100 %). Суставной синдром по данным шкалы ВАШ при ходьбе у больных основной группы был выше по индексу Лекена – на 28,6 %, а по оценке с помощью шкалы WOMAC на 21,9 % выше, чем у пациентов II группы сравнения. Это свидетельствует о более тяжелом течении ХОБЛ и ОА у пациентов с их сочетанием, чем при моноболезни.

При проведении базисного лечения в период обострения у пациентов подгруппы А и I группы сравнения было достигнуто улучшение.

Так, интоксикационный синдром остался у 10 больных (28,5%) подгруппы А и 11 обследованных (17,2 %) I группы сравнения и проявлялся потливостью, периодической головной болью. Респираторный синдром с появлением приступов затрудненного дыхания при физической нагрузке, смене метеоусловий про-

должал беспокоить всех больных, однако, выраженность его стала меньше: кашель с отделением слизисто-гнойной мокроты продолжил беспокоить 29 человек (82,9 %) подгруппы А и 58 (90,6 %) – I группы сравнения, уменьшилось количество отделяемой мокроты до 10-15 мл, цвет ее стал белым. Одышка сохранялась у 24 больных (68,6 %) подгруппы А и 39 обследованных (60,9 %) I группы сравнения. Проявления астено-невротического синдрома остались у 20 лиц (57,1 %) подгруппы А и у 43 обследованных (67,2 %) I группы сравнения. Более выраженную положительную динамику астено-невротического синдрома у лиц основной группы возможно объяснить позитивным воздействием на уровень боли, скованности в суставах эффекта системных ГКС, примененных для лечения обострения ХОБЛ, сочетанной с ОА.

Перед выпиской у пациентов групп основной и I-й сравнения исчезли дистанционные свистящие хрипы, уменьшилась работа дыхания. При перкуссии продолжил иметь место коробочный перкуторный звук, при аускультации – выслушивалось жесткое дыхание, при форсированном выдохе появлялись сухие свистящие хрипы в небольшом количестве в подлопаточных пространствах, единичные жужжащие хрипы, исчезающие при покашливании. Частота дыхательных движений грудной клетки пациентов основной группы уменьшилась до $(17,2 \pm 1,4)$ за 1 мин., I группы сравнения – $(16,5 \pm 1,3)$ в 1 мин. Пульс больных подгруппы А снизился до $(81,4 \pm 3,1)$ уд. за 1 мин., I группы сравнения – $(79,7 \pm 3,6)$ уд. за 1 мин. Систолическое АД достигло $(123,4 \pm 7,8)$ мм рт. ст. и $(125,9 \pm 4,5)$ мм рт. ст., диастолическое – $(73,4 \pm 5,6)$ мм рт. ст. и $(75,9 \pm 3,7)$ мм рт. ст. соответственно.

При осмотре коленных суставов сохранялась незначительная деформация одного коленного сустава у тех больных основной группы, у которых она была выявлена, у 7 (20,0 %) – двух коленных суставов, однако, болезненность при пальпации коленных суставов беспокоила только 11 (31,4 %), что было в 2,0 раза реже, чем до лечения обострения ХОБЛ. Частота встречаемости узелков Бушара и Гебердена с изменениями ногтей на руках по типу «часовых стекол» осталась на прежнем уровне.

При выписке из стационара в анализе крови пациентов основной группы количество лейкоцитов достигло $(8,6 \pm 0,8) \times 10^9/\text{л}$, число палочкоядерных нейтрофилов уменьшилось до $(3,7 \pm 0,4) \%$. У пациентов I группы сравнения число лейкоцитов составило $(6,9 \pm 0,7) \times 10^9/\text{л}$. У больных II группы сравнения количество лейкоцитов крови сохранялось в пределах референтной нормы – $(5,4 \pm 0,7) \times 10^9/\text{л}$. Скорость оседания эритроцитов у больных основной группы снизилась до $(19,8 \pm 1,4) \text{ мм/час}$, у пациентов I группы сравнения – до $(17,9 \pm 1,4) \text{ мм/час}$, у больных II группы сравнения не изменилась и была равной – $(15,4 \pm 1,6) \text{ мм/час}$.

Уровень СРБ у больных подгруппы А уменьшился – до $(6,8 \pm 0,6) \text{ мг/л}$ или в 1,2 раза от исходного ($p < 0,05$), при этом был сравнимым с аналогичным в I группе сравнения $(6,6 \pm 0,5) \text{ мг/л}$ в 1,2 раза, превышая таковой во II группе сравнения $(4,7 \pm 0,4) \text{ мг/л}$ в 1,4 раза ($p < 0,05$).

В анализе мокроты пациентов обеих групп снизилось количество нейтрофильных лейкоцитов до $(25,6 \pm 4,9)$ в поле зрения, мокрота стала слизисто-белой, ее количество уменьшилось у всех пациентов до 15-20 мл в день.

У больных подгруппы А и I группы сравнения несколько улучшились показатели спирограммы – счет возрастания ЖЕЛ соответственно до $(69,7 \pm 3,8) \%$ и $70,1 \pm 4,1) \%$, ОФВ₁ – до $(59,3 \pm 3,4) \%$ и $(61,2 \pm 3,6) \%$.

Несколько изменилась характеристика ЛН у исследованных лиц с ХОБЛ. Так, ЛН I степени у больных подгруппы А выявлялась в 9 случаях (25,7 %), а II – у 26 пациентов (74,3 %). У лиц группы I группы сравнения ЛН I степени регистрировалась в 21 случае (32,8 %), а II – в 43 (67,2 %).

При оценке функционального состояния суставов было отмечено снижение уровня боли при движениях по ВАШ в 2,7 раза ($p < 0,05$) от исходного при незначительной динамике в сторону уменьшения болевого синдрома в покое (см. табл. 3.4).

Позитивная динамика индекса Лекена у больных основной группы с его снижением в 1,9 раза от исходного произошла за счет уменьшения болевого синдрома в покое и при стоянии, увеличении функциональных возможностей

пациента. У больных II группы сравнения значимой динамики индекса Лекена на фоне постоянного приема лекарственных препаратов не отмечалось.

Таблица 3.4

**Оценка функциональных изменений в суставах у исследованных
больных ($M \pm m$)**

Показатель	Практически здоровые лица (n=32)	Основная группа (n=67)	I группа сравнения (n=64)	II группа сравнения (n=36)
Тест Лекена, баллы	$1,3 \pm 0,4$	$4,7 \pm 0,53^*$	$1,6 \pm 0,3^)$	$5,9 \pm 0,46^{*\circ}$
ВАШ при движении, см	$0,4 \pm 0,02$	$1,8 \pm 0,11^*$	$0,9 \pm 0,14^{*)}$	$3,7 \pm 0,12^{*\circ}$
ВАШ в покое, см	$0,1 \pm 0,01$	$0,8 \pm 0,12^*$	$0,5 \pm 0,04^{*)}$	$1,0 \pm 0,11^*$

Примечания: 1. * – $p < 0,05$ при сравнении показателей обследованных больных с практически здоровыми лицами; 2.) – $p < 0,05$ при сравнении показателей между основной и I группой сравнения; 3. ° – $p < 0,05$ при сравнении показателей между основной и II группой сравнения.

Тест с 6-минутной ходьбой выявил увеличение дистанции прохождения у больных основной группы, в среднем, на 56,4 м или на 17,8 % от исходного, у больных I группы сравнения – на 62,1 м или на 16,3 % от начальной. Несмотря на то, что интенсивность позитивной динамики в тесте с 6-минутной ходьбой была примерно одинаковой, функциональные возможности больных основной группы были в 1,2 раза ($p < 0,05$) меньше, чем у больных ХОБЛ без коморбидности с ОА и чем у больных II группы сравнения.

По шкале WOMAC (см. табл. 3.5) у больных подгруппы А на фоне базисного лечения при незначительной позитивной динамике скованности в коленном суставе выраженность боли уменьшилась в 1,2 раза и не отличалась от аналогичной во II группе сравнения.

**Динамика индекса WOMAC у обследованных пациентов с ОА
(гонартрозом)**

Шкала индекса WOMAC	Подгруппа А (n=35)	II группа сравнения (n=36)
Выраженность боли	58,63 ± 10,41	63,21 ± 10,37
Скованность	27,68 ± 6,13	23,29 ± 8,22*
Функциональная недостаточность	126,49 ± 13,24	149,92 ± 19,63*
WOMAC суммарно	212,80 ± 20,33	236,42 ± 31,13*

Примечание. *– $p < 0,05$ при сравнении показателей с подгруппой А.

Это повлекло улучшение функциональной недостаточности у больных подгруппы А до (126,49 ± 13,24) баллов или в 1,6 раза от исходной и суммарного показателя с уменьшением в 1,4 раза от исходного ($p < 0,05$). При УЗИ коленных суставов после проведенной терапии обострения ХОБЛ результаты исследования существенно не изменялись от первоначальных.

Срок лечения в стационаре больных подгруппы А составил (14,8±0,9) дней, больных I группы сравнения – (14,1±0,7) дней.

Результаты базисного лечения больных ХОБЛ, сочетанного с ОА, демонстрирует следующий клинический пример.

Больной С., мужчина, 54 лет, находился в стационарном отделении городской больницы № 8 с 08.12 – 21.12.12 г. (История болезни № 1835).

При поступлении в стационар жаловался на повышение температуры до 37,6°C, одышку, которая появлялась при незначительной физической нагрузке, кашель с отделением вязкой мокроты желто-зеленого цвета, для откашливания которой нужно сделать 5-6 кашлевых движений, слабость, поверхностный сон, тяжелые сновидения, боли в коленных суставах ночью при засыпании ноющего характера, «стартовые» боли утром при вставании с кровати, небольшую ско-

ванность – до 5-7 минут по утрам или после длительного сидения или стояния, раздражительность, тревожность.

Кашляет в течение 10 лет с отделением слизистой мокроты. Кашель появлялся сначала по утрам, а затем стал беспокоить в течение всего дня в последние 1-2 года. Одышка появилась в течение последних 4-х лет, имеет тенденцию к нарастанию. При обращении к врачу 4 года назад был выставлен диагноз ХОЗЛ II стадии, рекомендовано пользование фенотерола в сочетании с ипратропием (препарат «Беродуал») при возникновении одышки. Использовал ингалятор 2-3 раза в день. Коленные суставы беспокоят в течение последних 3-х лет – боли при приседании, сидении в вынужденном положении по время работы, при ходьбе, утром при вставании с кровати – необходимость «расходиться» в течение 5-7 минут из-за скованности и болей, которые постепенно уменьшают свою интенсивность, «хруст» в суставах при начале движения.

Обращался к ревматологу по месту жительства, выставлен диагноз: «Остеоартроз коленных суставов, фаза ремиссии, рентген-стадия II, нарушение функции суставов I ст.». Ухудшение в течение последних 2-х дней, связывает с переохлаждением в виде усиления одышки, необходимости чаще (до 5-7 раз в день) пользоваться ингалятором, увеличения количества и гнойности выделяемой мокроты, слабости, потливости.

Курит с 30 лет 1 пачку в день. Работает сварщиком.

При осмотре: состояние средней тяжести. Кожа повышенной потливости, горячая на ощупь. Температура тела 37,8°C. Грудная клетка цилиндрической формы, расположение ребер горизонтальное, при пальпации не болит, ригидна. Голосовое дрожание ослаблено с обеих сторон. При перкуссии над легкими определялся коробочный перкуторный звук. При аускультации выслушивались жесткое дыхание, над всей поверхностью легких – значительное количество рассеянных сухих свистящих хрипов, частота дыхательных движений – 22 в 1 минуту. Границы относительной сердечной тупости не смещены. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, артериальное давление – 125/80 мм рт. ст., пульс – 106 в минуту, полный, не напряжен. Живот при пальпации мягкий, не болит. Ра-

змеры печени по Курлову: 9-8-7. Коленные суставы внешне не изменены, кожная температура над ними не повышена. Объем движений в коленных суставах сохранен.

Анализ крови: гемоглобин – 162 г/л, эритроциты – $5,3 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $10,9 \times 10^9$ /л, палочкоядерные – 6 %, сегментоядерные – 76 %, эозинофилы – 1 %, моноциты – 1 %, лимфоциты – 17 %, тромбоциты – 237×10^9 /л, скорость оседания эритроцитов – 23 мм/час. Общий белок – 69,2 г/л, альбумины – 58 %, глобулины – 42 %, альбумин/глобулиновый коэффициент – 1,38, глюкоза сыворотки крови – 5,3 ммоль/л, билирубин общий – 19,6 мкмоль/л, непрямой – 16,2 мкмоль/л, прямой – 3,4 мкмоль/л. IgE – 27,0 МЕ/мл, IgA=1,3 г/л, IgM=0,8 г/л, IgG=16,2 г/л, CD3+= $0,95 \times 10^9$ /л (52%), CD4+= $0,50 \times 10^9$ /л (27%), CD8+= $0,43 \times 10^9$ /л (24%), CD4/CD8=1,16; CD22+= $0,43 \times 10^9$ /л (22%); ЦИК_{общ}=3,87 г/л, крупномолекулярные – 0,92 г/л, среднемолекулярные=1,67 г/л, мелкомолекулярные=1,28 г/л, LTB₄=8496 пг/мл, TxB₂=2594,3 пг/мл, NO_x сыворотки крови – 6,8 мкмоль/л, NO_x KBVV – 15,2 мкмоль/л, MCV – 95,9 fL. Анализ мочи: удельный вес – 1015, белок – нет, глюкозы – нет, эпителиальные клетки – 2-3 в поле зрения, лейкоциты – 5-6 в поле зрения, эритроциты – 1-2 в поле зрения, соли – ураты, в моче LTB₄=349,2 пг/мл, TxB₂=437,3 пг/мл. Анализ кала – яиц гельминтов нет.

Анализ мокроты: цвет – желто-зеленый, консистенция – вязкая, характер – гнойный, микроскопия – эпителий бронхов немного, местами метаплазированный, альвеолярные макрофаги – до 1-2 в поле зрения, лейкоциты – 50-60 в поле зрения. При посеве мокроты отмечен рост *Str. viridans* в титре 1×10^3 , *Staf. aureus* в титре 1×10^2 . Показатели спирограммы: ЖЕЛ – 62 %, ФЖЕЛ– (2,98 л) 69 %, ОФВ₁ – (2,04 л/с) 53 %, ОФВ₁/ФЖЕЛ – 68,4 %; МОС25-75% – 41%, МОС25% – 42%, МОС50% – 47%, МОС75% – 56 %, что свидетельствовало о нарушении функции внешнего дыхания по смешанному типу. Проба с бронхолитиком – отрицательная. SpO₂=95%. Электрокардиограмма: ритм синусовый, правильный, электрическая ось сердца расположена горизонтально, частота сердечных сокращений – 96 в 1 мин. Нарушение процессов реполяризации в левом желудочке. Рентгенограмма органов грудной клетки – признаки очагового пневмосклероза.

Рентгенограмма правого коленного сустава – незначительный краевой остеосклероз, признаки остеопороза костей голени, заостренность мыщелков большеберцовой кости. УЗИ коленных суставов – единичные остеофиты 2 мм по внутренней поверхности большеберцовой кости без признаков синовита. СПсп=0,8 %, СПадф=64 %, СПМНадф=80,0 %/мин; СРМНсп=0,8 ед/мин; СРМНадф=20 ед/мин; СРt=62 с; СРДА=48 %.

Фибробронхоскопическое исследование – слизистая оболочка бронхов гиперемирована, в просвете содержит незначительное количество вязкого гнойного секрета. Заключение: диффузный гнойный эндобронхит, санация.

Индекс курения – 24 пачка-лет. Тест с 6-минутной ходьбой= 292 м, шкала mMRC=1 балл, САТ-тест 7 баллов. Результат ВАШ при ходьбе 3,7 см, в покое – 0,7 см. Результат опросника WOMAC=312 баллов, тест Лекена – 8 баллов. Диагноз: ХОБЛ, II стадия, фаза инфекционного обострения. Очаговый пневмосклероз, ЛН II ст. Соп. диагноз: Первичный остеоартроз коленных суставов, рентгенстадия II, нарушение функции суставов I ст. Астено-невротический синдром.

Лечение: цефтриаксон по 1,0 г в/м (кожная проба отриц.), дексаметазон в/в кап по 4 мг, лазолван в/в, ингаляции фликсотид 1 мг 2 раза в сутки через небулайзер, «Декасан» 3,0 мл через небулайзер, мукалтин 1 т. 3 раза в сутки, ингаляции «Беродуала», принимает диклофенак 1 таб. 50 мг при болях в суставах.

После лечения у больного уменьшились проявления респираторного синдрома: уменьшилась одышка, стал редким кашель, мокрота стала слизистой, иногда слизисто-гнойной, он продолжал пользоваться «Беродуалом» 1-3 раза в сутки, одышка беспокоила, при физической нагрузке – ходьба по лестнице, имел место менее выраженный астено-невротический синдром: улучшилось засыпание, уменьшилась раздражительность. У больного отмечались следующие лабораторные и инструментальные показатели:

Общее состояние удовлетворительное. Температура тела 36,3°C. Грудная клетка цилиндрической формы, расположение ребер горизонтальное, при пальпации не болит, ригидна. Голосовое дрожание ослаблено с обеих сторон. При перкуссии над легкими определялся коробочный перкуторный звук. При ау-

скультации выслушивались жесткое дыхание, над всей поверхностью легких – единичные сухие свистящие хрипы, частота дыхательных движений – 17 в 1 минуту. Границы относительной сердечной тупости не смещены. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, артериальное давление – 120/80 мм рт. ст., пульс – 80 в минуту, полный, не напряжен. Живот при пальпации мягкий, не болит. Размеры печени по Курлову: 9-8-7. Коленные суставы внешне не изменены, кожная температура над ними не повышена. Объем движений в коленных суставах сохранен.

Анализ крови: гемоглобин – 160 г/л, эритроциты – $5,4 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $6,4,9 \times 10^9$ /л, палочкоядерные – 3 %, сегментоядерные – 66 %, эозинофилы – 1 %, моноциты – 3 %, лимфоциты – 27 %, тромбоциты – 241×10^9 /л, скорость оседания эритроцитов – 14 мм/час. Общий белок – 71,3 г/л, альбумины – 58 %, глобулины – 42 %, альбумин/глобулиновый коэффициент – 1,38, глюкоза сыворотки крови – 5,1 ммоль/л, билирубин общий – 19,6 мкмоль/л, непрямой – 16,2 мкмоль/л, прямой – 3,4 мкмоль/л. IgE – 29,0 МЕ/мл, IgA=1,3 г/л, IgM=1,0 г/л, IgG=14,4 г/л, ЦИК общ=3,29 г/л, крупномолекулярные – 1,08 г/л, среднемолекулярные=1,42 г/л, мелкомолекулярные=0,79 г/л, LTB₄=7685,3 пг/мл, TxV₂=2274,5 пг/мл, NO_x сыворотки крови – 5,3 мкмоль/л, NO_x KBVV – 11,2 мкмоль/л, MCV – 93,2 fL. Анализ мочи: удельный вес – 1015, белок – нет, глюкозы – нет, эпителиальные клетки – 2-3 в поле зрения, лейкоциты – 5-6 в поле зрения, эритроциты – 1-2 в поле зрения, соли – ураты, в моче LTB₄=576,2 пг/мл, TxV₂=512,8 пг/мл. Анализ кала – яиц гельминтов нет.

Анализ мокроты: цвет – бело-серый, консистенция – вязкая, характер – слизисто-гнойный, микроскопия – эпителий бронхов немного, местами метаплазированный, альвеолярные макрофаги – до 4-5 в поле зрения, лейкоциты – 15-35 в поле зрения. Показатели спирограммы: ЖЕЛ – 62 %, ФЖЕЛ– (3,12 л) 71 %, ОФВ₁ – (2,16 л/с) 55 %, ОФВ₁/ФЖЕЛ – 69,2 %; МОС25-75% – 45%, МОС25% – 44%, МОС50% – 47%, МОС75% – 58 %, что свидетельствовало о нарушении функции внешнего дыхания по смешанному типу. Проба с бронхолитиком отрицательная. SpO₂=95%. Электрокардиограмма: ритм синусовый, правильный,

электрическая ось сердца расположена горизонтально, частота сердечных сокращений – 72 в 1 мин. Нарушение процессов реполяризации в левом желудочке. СПсп=0,8%, СПадф=64%, СПМНадф = 80,0 %/мин; СРМНсп=0,8 ед/мин; СРМНадф=20 ед/мин; СРt=62 с; СРДА=48 %.

Тест с 6-минутной ходьбой= 314 м, шкала mMRC=1 балл, САТ-тест 8 баллов. Результат ВАШ при ходьбе 1,9 см, в покое – 0,7 см. Результат шкалы WOMAC=276 баллов.

Закл. диагноз: ХОБЛ, II стадия (GOLD II), фаза инфекционного обострения. Очаговый пневмосклероз, ЛН II ст. Соп. диагноз: Первичный остеоартроз коленных суставов, II рентгенологическая стадия, нарушение функции суставов I ст. Астено-невротический синдром.

Приведенный клинический пример демонстрирует, что у больных с сочетанием ХОБЛ и ОА, наряду с респираторными проявлениями, интоксикационным и астено-невротическим синдромами, отмечается суставной синдром. При этом суставной синдром у пациентов с ХОБЛ, коморбидным с ОА, выражен более значительно. При применении базисной терапии обострения ХОБЛ у больного достигнуто улучшение клинического состояния, но при выписке сохранялись признаки заболевания и при улучшении лабораторных и инструментальных показателей, не было достигнуто полной клинической и лабораторной ремиссии ХОБЛ.

Таким образом, у пациентов с обострением ХОБЛ, ассоциированной с ОА, наряду с интоксикационным и астено-невротическим синдромами имел место респираторный синдром с наличием легочной недостаточности II степени и более ограниченными функциональными возможностями за счет низкого показателя в тесте с 6-минутной ходьбой по сравнению с аналогичными у пациентов только с ХОБЛ или ОА, а также суставной синдром у всех пациентов (100 %) с индексом по шкале WOMAC на 21,4 % выше, чем у больных с ОА без ХОБЛ. Базисное лечение улучшало клинические показатели пациентов с обострением ХОБЛ в ассоциации с ОА, однако, функциональные показатели – тест с 6-

минутной ходьбой и индекс состояния суставов по шкале WOMAC, Лекена оставались более низкими, чем в группах больных с монозаболеванием.

РАЗДЕЛ 4

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ, СОЧЕТАННОЙ С ОСТЕОАРТРОЗОМ

4.1. Состояние показателей клеточного иммунитета

Для изучения особенностей патогенеза ХОБЛ, сочетанной с ОА, были изучены показатели, характеризующие состояние клеточного иммунитета больных.

Полученные показатели, характеризующие состояние иммунитета, отражены в таблице 4.1.

Таблица 4.1

**Показатели клеточного иммунитета у обследованных больных
с обострением ХОБЛ ($M \pm m$)**

Показатель	Показатель здоровых лиц (n=32)	I группа сравнения (n=64)	II группа сравнения (n=36)	Подгруппа А (n=35)
CD3+, 10 ⁹ /л, %	1,26 ± 0,04 68,30 ± 2,46	1,04 ± 0,03* 57,18 ± 1,76*	1,19 ± 0,09 65,28 ± 2,14	0,92 ± 0,03*) ^о 50,80 ± 1,90*)
CD4+, 10 ⁹ /л, %	0,84 ± 0,03 45,53 ± 1,60	0,67 ± 0,05* 36,84 ± 1,41*	0,76 ± 0,06* 49,61 ± 2,11*	0,49 ± 0,02*) ^о 27,06 ± 1,62*) ^о
CD8+, 10 ⁹ /л, %	0,42 ± 0,02 22,77 ± 0,79	0,40 ± 0,02 21,99 ± 1,71	0,43 ± 0,04 23,58 ± 2,16	0,43 ± 0,03 23,74 ± 2,69*
CD4/CD8	2,00 ± 0,05	1,67 ± 0,05*	1,77 ± 0,08*	1,14 ± 0,04*) ^о
CD22+, 10 ⁹ /л, %	0,44 ± 0,01 21,60 ± 0,80	0,46 ± 0,03 22,08 ± 2,32	0,45 ± 0,03 21,84 ± 0,96	0,42 ± 0,04 21,12 ± 2,33

Примечания: 1. * – $p < 0,05$ при сравнении с практически здоровыми лицами; 2.) – $p < 0,05$ при сравнении показателей I группы сравнения и подгруппы А; 3. ° $p < 0,05$ при сравнении показателей II группы сравнения и подгруппы А.

Как видно из табл. 4.1, значение общей субпопуляции иммунокомпетентных клеток в абсолютных цифрах у больных подгруппы А было самым низким среди обследованных лиц, отличаясь от практически здоровых в 1,4 раза

($p < 0,01$) и достоверно ниже, чем у пациентов I группы сравнения в 1,13 раза ($p < 0,05$). В относительном исчислении концентрация CD3+-клеток в крови больных подгруппы А была достоверно меньше, чем у здоровых, в 1,3 раза ($p < 0,05$) и достоверно меньше аналогичной в I группе сравнения в 1,1 раза.

Абсолютный показатель Т-лимфоцитов с фенотипом CD4+ в крови больных подгруппы А был достоверно ниже, чем у практически здоровых, в 1,7 раза, и ниже соответствующего I группы сравнения в 1,4 раза ($p < 0,05$). Относительный уровень CD4+-лимфоцитов у пациентов подгруппы А был также ниже нормы в 1,7 раза ($p < 0,05$) и ниже такового в I группе сравнения в 1,4 раза. Выявленные изменения содержания в крови клеток с фенотипом CD3+ и CD4+ соотносятся с данными других исследователей клеточного иммунитета при ХОБЛ [48, 92].

Пул CD8+-клеток в абсолютных цифрах у всех пациентов I группы сравнения (с ХОБЛ) существенно не отличался от нормы, что отмечалось и в других исследованиях [120]. При этом у пациентов подгруппы А относительный уровень CD8+-лимфоцитов также не отличался от такового у практически здоровых и в I группе сравнения.

Снижение показателя субпопуляции Т-лимфоцитов с фенотипом CD4+ обусловило существенное уменьшение иммунорегуляторного индекса (ИРИ) у больных подгруппы А по сравнению с нормой в 1,8 раза ($p < 0,01$) и по сравнению с аналогичным больных ХОБЛ без коморбидности с ОА – в 1,5 раза ($p < 0,05$). Значительных изменений в содержании CD22+-лимфоцитов у всех обследованных выявлено не было, что, очевидно, связано с неаллергическим характером воспаления при ХОБЛ.

У больных I группы сравнения были выявлены однонаправленные изменения показателей, характеризующих состояние клеточного иммунитета, однако, менее выраженные. Так, общая субпопуляция лимфоцитов была в 1,2 раза достоверно ниже нормы, субпопуляция CD4+-клеток в абсолютном исчислении – в 1,3 раза, а в относительном – в 1,2 раза достоверно меньше, чем у здоровых лиц.

Вследствие этого ИРИ у них оказался сниженным в 1,2 раза ($p < 0,05$) по сравнению с условной нормой.

При анализе показателей клеточного иммунитета пациентов подгруппы А с аналогичными больных II группы сравнения было выявлено, что общий пул лимфоцитов с фенотипом CD3⁺ в абсолютном исчислении у больных в подгруппе А был ниже, чем во II группе сравнения в 1,5 раза ($p < 0,05$). При этом количество этих клеток у больных II группы сравнения имело некоторую тенденцию к снижению по отношению к таковым у здоровых лиц.

В то же время абсолютное число CD4⁺-лимфоцитов больных подгруппы А было в 1,6 раза ниже ($p < 0,05$), чем во II группе сравнения. Следует отметить, что этот показатель пациентов II группы сравнения был достоверно ниже, чем у здоровых, на 9,5 % при отсутствии разницы между показателями в разных группах числа CD8⁺-клеток. Относительный показатель CD4⁺-лимфоцитов у больных подгруппы А был достоверно ниже, чем у больных II группы сравнения, в 1,5 раза ($p < 0,05$).

Указанные изменения в структуре субпопуляций иммунокомпетентных клеток обусловили снижение ИРИ у больных подгруппы А в 1,6 раза по сравнению с аналогичным во II группе сравнения.

Изменений со стороны CD22⁺ клеток по сравнению со II группой сравнения (больные с ОА) у пациентов подгруппы А не наблюдалось (см. рис. 4.1).

У пациентов подгруппы А были выявлены позитивные слабые корреляционные зависимости 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 [21, 92].

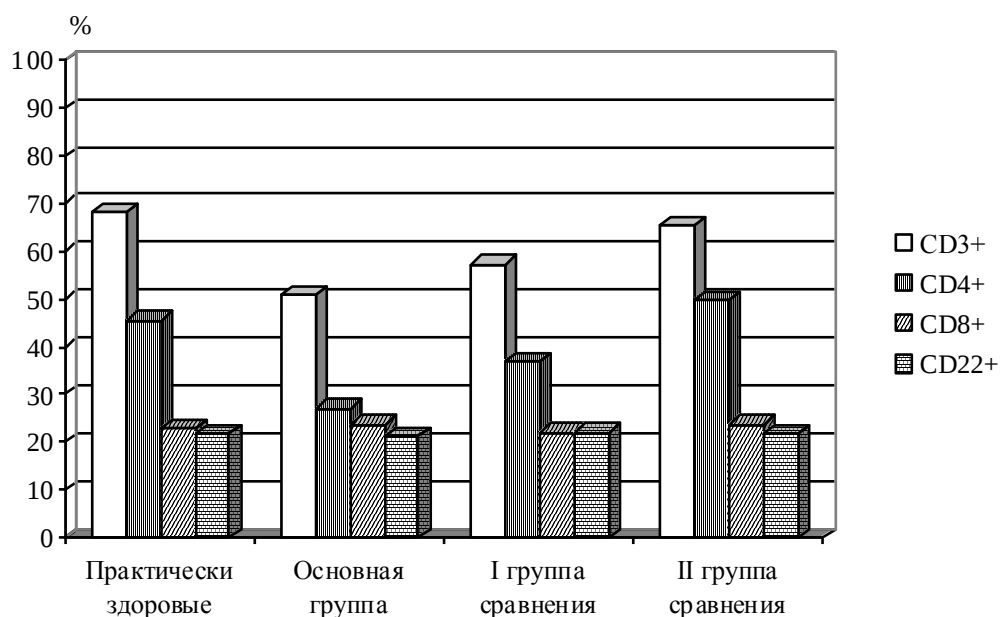


Рис. 4.1 Сравнительная характеристика показателей клеточного иммунитета у больных исследованных групп в начале наблюдения.

У пациентов с сочетанием ХОБЛ и ОА отмечалась негативная корреляция CD3+-клеток с показателем боли по ВАШ при ходьбе ($r = -0,326$, $p < 0,05$), в то же время у пациентов II группы сравнения коррелятивных связей CD3+-клеток с показателями ВАШ при ходьбе или в покое не отмечалось.

Таким образом, у пациентов с ХОБЛ, сочетанной с ОА, отмечалось снижение общего количества иммунокомпетентных клеток со снижением количества Т-хелперов при сохраненных в пределах нормы значениях Т-цитотоксиков. У пациентов с ХОБЛ без коморбидности с ОА и у больных с только ОА эти изменения были выражены менее значительно. Указанные сдвиги клеточного иммунитета могут быть рассмотрены как проявления формирования вторичной иммунной недостаточности, что создает предпосылки для проведения рациональной иммунокоррекции. Значение иммунологических нарушений при обострении ХОБЛ, коморбидной с ОА, находило отражение в существовании и направленности корреляционных связей между уровнями CD3+-, CD4+-лимфоцитов и ОФВ₁, выраженностью боли по ВАШ: развитие вторичной иммунной недоста-

точности можно оценить как отягощающий фактор в патогенезе указанной коморбидности.

4.2. Состояние показателей гуморального иммунитета

Для изучения значений показателей гуморального иммунитета в патогенезе ХОБЛ в ассоциации с ОА, они были проанализированы у всех обследованных больных. Полученные показатели гуморального иммунитета отражены в таблице 4.2.

Таблица 4.2

Показатели гуморального иммунитета у обследованных больных ($M \pm m$)

Показатель	Показатель здоровых лиц (n=25)	Группы больных		
		I группа сравнения (n=64)	II группа сравнения (n=36)	Подгруппа А (n=35)
Ig A, г/л	1,34 ± 0,09	1,37±0,21	1,40 ± 0,11	1,36 ± 0,10
IgM, г/л	1,62 ± 0,08	1,67±0,15	1,68 ± 0,06	1,33 ± 0,07*
IgG, г/л	11,8 ± 0,4	14,2±0,6*	12,11 ± 0,9	9,62±0,7* [○]
IgE, МЕ/мл	27,6 ± 8,2	31,2 ± 5,7	26,2 ± 3,6	29,8 ± 3,2
ЦИК:				
– общ., г/л	1,80 ± 0,03	2,96 ± 0,19*	1,94 ± 0,06	3,46 ± 0,18* [○]
– крупн., г/л	0,83 ± 0,04	1,36 ± 0,14*	0,86 ± 0,07	1,11±0,15*
%	46,10 ± 2,20	45,90 ± 2,18*	44,3 ± 1,8	31,98± 2,3* [○]
– средн., г/л	0,62 ± 0,03	0,92 ± 0,10*	0,79 ± 0,05*	1,40 ± 0,15*
%	34,40 ± 1,50	31,10 ± 2,6*	40,7 ± 2,6*	40,5 ± 2,9* [○]
– мелком., г/л	0,45 ± 0,02	0,68 ± 0,05*	0,29 ± 0,04* **	0,95± 0,06* [○]
%	19,5 ± 1,20	23,0 ± 1,8*	14,9 ± 1,4* **	27,52 ± 1,9*

Примечания: 1. * – $p < 0,05$ при сравнении с практически здоровыми лицами; 2. ** – $p < 0,05$ при сравнении показателей подгруппы А и II группы сравнения; 3. [○] – при сравнении показателей подгруппы А и I группы сравнения.

Как представлено в табл. 4.2, в крови пациентов подгруппы А концентрации IgA и IgE не отличались от таковых у здоровых лиц и больных в I группе сравнения. Величины IgM и IgG у пациентов подгруппы А были достоверно ниже аналогичных в I группе сравнения в 1,3 раза и в 1,5 раза соответственно ($p<0,05$).

В I группе сравнения концентрация IgA и IgM не отличалась от аналогичных у практически здоровых лиц, а концентрация IgG была достоверно выше, чем у здоровых в 1,2 раза.

Содержание Ig у больных подгруппы А и II группы сравнения существенно не отличались от показателей здоровых лиц ($p<0,01$). Концентрация Ig M у пациентов подгруппы А была достоверно ниже, чем у здоровых в 1,2 раза ($p<0,05$) и ниже аналогичной во II группе 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 от соответствующего в группе сравнения – в 1,3 раза ($p<0,05$) (рис. 4.2), что, на наш взгляд, отражает несостоятельность неспецифической иммунной защиты у пациентов с коморбидностью ХОБЛ и ОА.

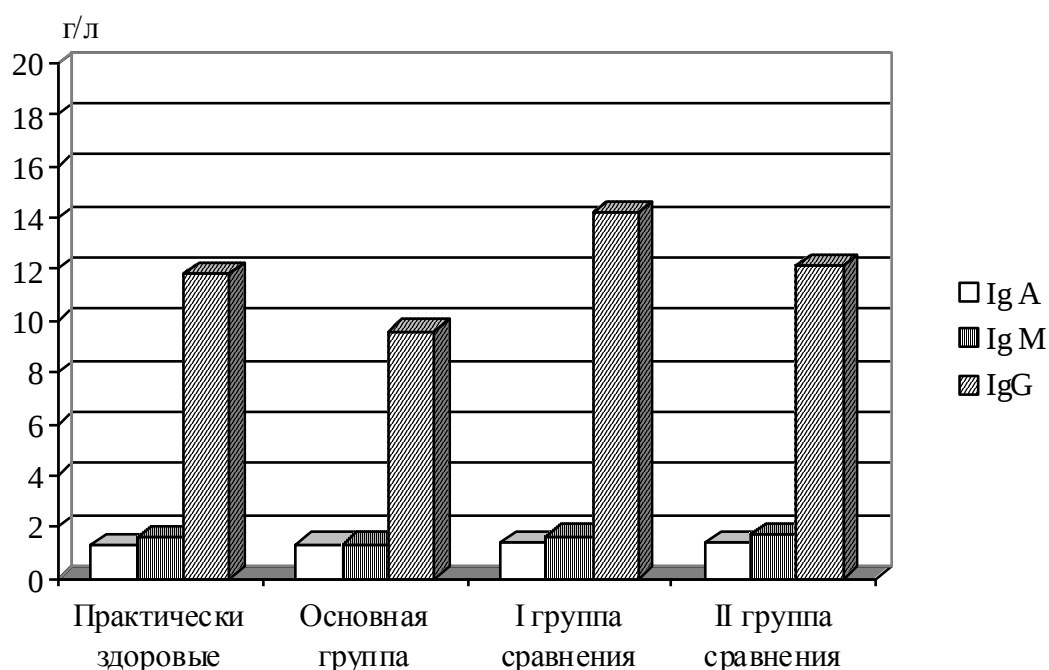


Рис.4.2. Показатели иммуноглобулинов у больных исследованных групп.

Значения IgE у всех обследованных лиц не превышали контрольных, что, очевидно, объясняется характером воспаления у этих больных [34].

Концентрация общих ЦИК в крови пациентов подгруппы А в 1,9 раза достоверно превышала их значения в норме, была выше, чем в I группе сравнения в 1,2 раза за счет увеличения средне- и мелкомолекулярных фракций ЦИК и в 1,8 раза выше, чем во II группе сравнения.

Концентрация крупномолекулярных ЦИК в подгруппе А в абсолютных цифрах существенно не отличалась от аналогичной в I группе сравнения, однако, в относительных – была ниже, чем в I группе сравнения в 1,4 раза ($p < 0,05$).

У пациентов подгруппы А наиболее значимо повышенными оказались фракции ЦИК среднемолекулярные и мелкомолекулярные – в 2,3 и 2,1 раза относительно нормы в абсолютных цифрах и в 1,2 и 1,4 раза – в относительном исчислении соответственно ($p < 0,05$) – рис. 4.3, что отражает включение в патологический процесс еще одного – иммунокомплексного компонента воспаления [34].

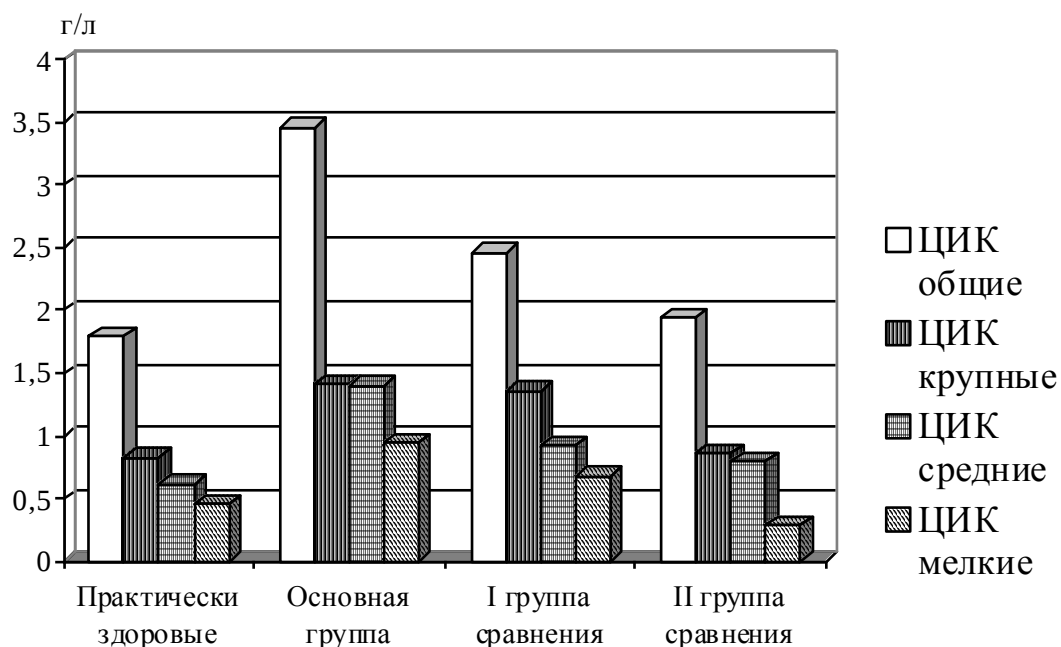


Рис. 4.3. Сравнительные показатели ЦИК в исследованных группах

Очевидно, повышение этих фракций ЦИК может быть одной из причин прогрессирования обоих компонентов коморбидности: ХОБЛ и ОА.

У больных II группы сравнения при приближенных к здоровым значениям общего количества ЦИК отмечался дисбаланс их фракций – повышение в 1,3 раза среднемолекулярных ЦИК по сравнению с нормой в абсолютном и в 1,2 раза – в относительном исчислении и снижение низкомолекулярных ЦИК – в 1,5 раза в абсолютном и в 1,3 раза – в относительном исчислении.

Исследование корреляционных связей изученных показателей гуморального иммунитета между собой, а также уровнем ОФВ₁ у больных подгруппы А выявило негативную корреляцию слабой силы между концентрацией абсолютных значений среднемолекулярных ЦИК и ОФВ₁ ($r = -0,307$, $p < 0,05$), что может указывать на негативный вклад активации иммунокомплексного варианта воспаления на состояние бронхиальной проходимости у больных. У пациентов подгруппы А выявлялась позитивная корреляционная зависимость между индексом Лекена и уровнем низкомолекулярных ЦИК ($r = +0,438$, $p < 0,05$). У пациентов II группы сравнения такой корреляции выявлено не было.

Таким образом, в крови пациентов с ХОБЛ, сочетанной с ОА, отмечалось снижение уровней IgM и IgG при сохраненных на уровне нормы показателях IgA и IgE. У них сформировался иммунокомплексный вариант иммунного ответа с повышенной концентрацией всех фракций ЦИК, наиболее значимо – средне- и низкомолекулярных. Негативная корреляционная зависимость между концентрацией среднемолекулярных ЦИК и ОФВ₁ может характеризовать их негативное влияние на бронхиальную проходимость у пациентов подгруппы А.

4.3. Состояние эйкозаноидов – лейкотриена В₄ и тромбоксана В₂

У пациентов I группы сравнения уровень ЛТВ₄ в крови составил ($5653,4 \pm 116,7$) пг/мл, был в 16,3 раз ($p < 0,001$) выше таковой у практически здоровых лиц ($345,3 \pm 37,6$ пг/мл) – см. табл.4.3.

У больных II группы сравнения отмечалось также повышение содержания ЛТВ₄ до ($684,2 \pm 59,4$) пг/мл, что было выше их уровня в контрольной группе в 2 раза ($p < 0,01$), но в 8,3 раза ($p < 0,001$) ниже таковой у лиц I группы сравнения.

Таблица 4.3

**Содержание LTB₄ у исследованных больных
на фоне базисного лечения (M±m)**

Показатель, пг/мл	Показатель здоровых лиц (n=32)	I группа сравнения (n=64)	II группа сравнения (n=36)	Подгруппа А (n=35)
		<u>До лечения</u> после лечения	<u>До лечения</u> после лечения	<u>До лечения</u> после лечения
Сыво- ротка крови	345,3±37,6	<u>5653,4 ± 116,7*</u> 2975,5 ± 48,3*	<u>684,2 ± 39,4*</u> 627,5 ± 32,6*	<u>8748,4 ± 462,3*^Δ</u> 4046,1 ± 365,2* ^Δ
моча	57,6 ± 3,9	<u>105,6 ± 4,2*</u> 226,8 ± 14,2*	<u>78,5 ± 5,2*</u> 91,8 ± 6,3*	<u>140,5 ± 12,9*^Δ</u> 387,4 ± 36,9* ^Δ

Примечания: 1. * – $p < 0,001$ при сравнении с показателями здоровых лиц; 2. Δ – $p < 0,01$ при сравнении данных подгруппы А и I группы сравнения; 3. $^{\circ}$ – $p < 0,01$ при сравнении данных подгруппы А и II группы сравнения.

У лиц подгруппы А концентрация LTB₄ в крови равнялась (8748,4±462,37) пг/мл, была выше аналогичной у практически здоровых лиц в 25,3 раза ($p < 0,001$) и лиц I группы сравнения в 1,5 раза ($p < 0,05$) и было выше таковой у лиц II группы сравнения в 12,8 раза ($p < 0,001$) – рис. 4.4.

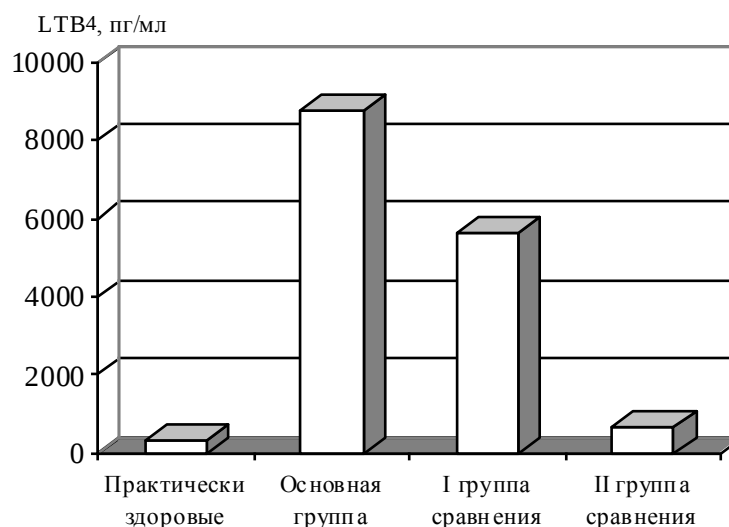


Рис.4.4. Содержание LTB₄ у больных исследованных групп

Между показателем LTB_4 в сыворотке крови и уровнем ОФВ_1 у исследованных I группы сравнения существовала средней силы отрицательная корреляционная связь ($r = -0,689$, $p < 0,05$), которой не было у пациентов II группы сравнения.

Между содержанием LTB_4 в сыворотке крови больных подгруппы А и их значениями ОФВ_1 выявлялась сильная отрицательная корреляционная связь ($r = -0,812$, $p < 0,05$), что свидетельствовало о негативном влиянии сопутствующего ОА на течение ХОБЛ. Сильные позитивные корреляции были выявлены у больных подгруппы А и I группы сравнения между уровнями в крови СРБ и LTB_4 – соответственно ($r = +0,778$, $p < 0,05$) и ($r = +0,714$, $p < 0,05$), что подтверждает значение LTB_4 как маркера системного воспаления при ХОБЛ.

Содержание LTB_4 в моче пациентов подгруппы А при поступлении на лечение равнялось ($140,5 \pm 12,9$) пг/мл, или достоверно выше такового здоровых лиц – ($57,6 \pm 3,9$) пг/мл, в 2,4 раза, выше, чем у больных I группы сравнения, – ($105,6 \pm 4,2$) пг/мл, и II группы сравнения ($78,5 \pm 5,2$) пг/мл соответственно в 1,8 и 1,4 раза ($p < 0,05$).

После проведения лечения у пациентов подгруппы А уровень LTB_4 в крови снизился в 2,2 раза ($p < 0,01$) до ($4046,1 \pm 365,2$) пг/мл и остался достоверно выше нормы в 11,7 раза, чем в I группе сравнения, в 1,4 раза, и во II группе сравнения – в 6,4 раза ($p < 0,001$). Уровень LTB_4 в сыворотке крови у пациентов I группы сравнения снизился до ($2975,5 \pm 48,3$) пг/мл или в 1,9 раза ($p < 0,01$). У больных II группы сравнения содержание LTB_4 претерпело тенденцию к снижению.

В моче пациентов подгруппы А концентрация LTB_4 после лечения выросла до ($387,4 \pm 36,9$) пг/мл или в 2,8 раза от исходного ($p < 0,01$). В I группе сравнения содержание LTB_4 в моче возросло до ($226,8 \pm 14,2$) пг/мл или в 2,1 раза от исходного, в то же время в моче пациентов II группы сравнения динамика LTB_4 была незначительной – увеличилась до ($91,8 \pm 6,3$) пг/мл.

Сильная негативная корреляционная связь ($r = -0,812$, $p < 0,05$) между содержанием в сыворотке крови LTB_4 больных подгруппы А и их значениями

ОФВ₁ до лечения, после него стала средней силы отрицательной ($r=-0,681$, $p<0,05$).

Уровень ТхВ₂ в сыворотке крови пациентов I группы сравнения в начале лечения составлял ($2121,5 \pm 38,4$) пг/мл) – см. табл. 4.4, что в 8,8 раз ($p < 0,01$) превышало значения практически здоровых лиц ($241,7 \pm 32,5$) пг/мл.

Таблица 4.4

**Содержание ТхВ₂ у больных исследованных групп
на фоне базисного лечения ($M \pm m$)**

Показатель, пг/мл	Показатель здоровых лиц (n=32)	I группа сравнения (n=64)	II группа сравнения (n=36)	Подгруппа А (n=35)
		<u>До лечения</u> после лечения	<u>До лечения</u> после лечения	<u>До лечения</u> после лечения
Сыворотка крови	$241,7 \pm 32,5$	$2121,5 \pm 38,4^*$	$359,4 \pm 23,7^*$	$2858,4 \pm 118,2^{*\Delta}$
		$894,3 \pm 24,7^*$	$318,2 \pm 32,6^*$	$2024,3 \pm 119,5^{*\Delta}$
моча	$168,3 \pm 11,2$	$416,8 \pm 21,5^*$	$275,9 \pm 23,4^*$	$539,6 \pm 33,7^{*\Delta}$
		$496,6 \pm 22,2^*$	$291,8 \pm 16,2^*$	$787,4 \pm 36,9^{*\Delta}$

Примечания: 1. * – $p<0,001$ при сравнении с показателями здоровых лиц; 2. Δ – $p<0,01$ при сравнении показателей подгруппы А и I группы сравнения; 3. $^\circ$ – $p<0,01$ при сравнении показателей подгруппы А и II группы сравнения.

У пациентов II группы сравнения повышение концентрации ТхВ₂ было менее значимым – до ($359,4 \pm 23,7$) пг/мл или в 1,5 раза ($p<0,05$) от аналогичной у здоровых лиц. У обследованных подгруппы А значения ТхВ₂ в сыворотке крови достигали ($2858,4 \pm 118,2$) 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 ($p<0,01$) и 7,9 раз соответственно ($p<0,001$).

В моче пациентов I группы сравнения концентрация ТхВ₂ в начале лечения составляла ($416,8 \pm 21,5$) пг/мл и была выше, чем в норме ($168,3 \pm 11,2$), в 2,5 раза ($p < 0,01$). У лиц II группы сравнения содержание ТхВ₂ в моче равнялось

($275,9 \pm 23,4$) пг/мл и превышало норму в 1,6 раза ($p < 0,05$). У больных подгруппы А уровень TxB_2 в моче достигал ($539,6 \pm 33,7$) пг/мл и был выше, чем в норме в 3,2 раза ($p < 0,001$), а также достоверно выше, в I и II группах сравнения соответственно в 1,3 раза ($p < 0,05$) и в 1,9 раза ($p < 0,05$) (рис. 4.5).

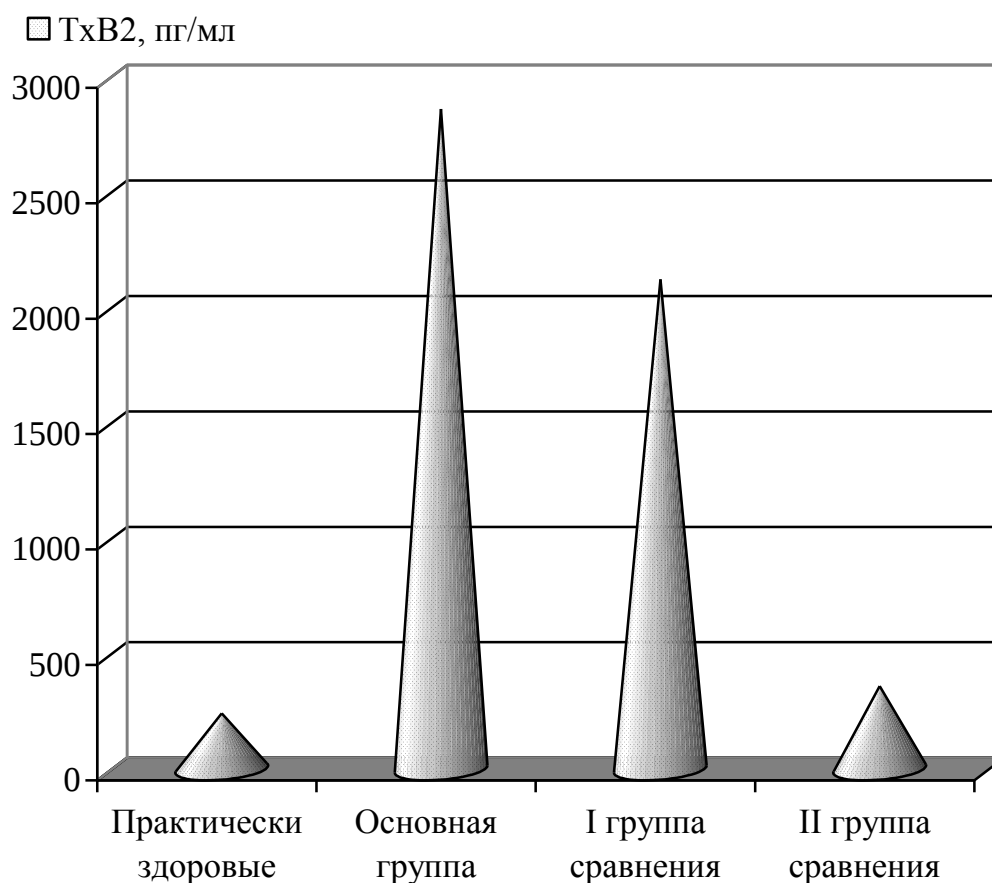


Рис. 4.5. Содержание TxB_2 у больных исследованных групп в начале наблюдения

Между содержанием TxB_2 та LTB_4 у пациентов с ХОБЛ, сочетанной с ОА и ХОБЛ, в период обострения ХОБЛ выявлялись позитивные корреляционные связи средней силы – соответственно ($r = + 0,626$; $p < 0,05$) и ($r = + 0,514$; $p < 0,05$), которые отображали взаимоусиливающее влияние эйкозаноидов с провоспалительным действием как медиаторов системного воспаления у пациентов. У пациентов II группы сравнения между этими показателями тоже выявлялась позитивная, но слабая корреляция ($r = + 0,308$; $p < 0,05$).

После проведения курса лечения уровень TxB_2 в сыворотке крови пациентов I группы сравнения снизился в 2,4 раза ($p < 0,05$) от исходного, однако, остался выше нормы в 3,7 раза ($p < 0,001$). Концентрация TxB_2 в крови пациентов II группы сравнения существенно не изменилась, хоть и имела тенденцию к снижению, достоверно превышая аналогичную практически здоровых лиц в 1,3 раза ($p < 0,05$). Содержание TxB_2 в сыворотке крови пациентов подгруппы А при выписке снизилось в 1,4 раза от начального, однако, осталось выше, чем у практически здоровых лиц, в 8,4 раз ($p < 0,001$), а также достоверно выше, чем в I и II группах сравнения в 2,3 раз ($p < 0,01$) и в 6,4 раз ($p < 0,001$) соответственно.

В моче пациентов I группы сравнения после лечения концентрация TxB_2 увеличилась до $(496,6 \pm 22,2)$ пг/мл или в 1,2 раза от исходных значений, превышая референтную норму в 2,9 раза ($p < 0,01$). У пациентов II группы сравнения содержание TxB_2 в моче возросло незначительно, будучи выше нормы в 1,7 раз ($p < 0,05$). У пациентов подгруппы А уровень TxB_2 также вырос до $(787,4 \pm 36,9)$ пг/мл, и был выше, чем у практически здоровых лиц в 4,7 раз ($p < 0,001$) и выше, чем у больных I и II групп сравнения соответственно в 1,6 раз ($p < 0,05$) и в 2,7 раз ($p < 0,01$).

Позитивные корреляционные связи между содержанием TxB_2 та LTB_4 средней силы – соответственно ($r = + 0,626$; $p < 0,05$) и ($r = + 0,514$; $p < 0,05$), которые существовали у больных подгруппы А и I группы сравнения в начале лечения, стали более слабыми: соответственно ($r = + 0,375$; $p < 0,05$) и ($r = + 0,427$; $p < 0,05$). У пациентов II группы сравнения между этими показателями сохранялась слабая позитивная корреляция ($r = + 0,318$; $p < 0,05$). Между содержанием СРБ и уровнем LTB_4 в крови пациентов подгрупп А и Б до лечения существовала сильная позитивная корреляционная зависимость соответственно ($r = + 0,731$; $p < 0,05$) и ($r = + 0,729$; $p < 0,05$).

Таким образом, у больных подгруппы А выявлялись самые высокие среди всех обследованных больных, показатели содержания LTB_4 и TxB_2 , которые превышали норму в 23,5 раза и 11,8 раза, также были значительно выше аналогичных, чем у пациентов обеих групп сравнения. Направленность корреляцион-

ных связей между показателями $ОФВ_1$ и $ЛТВ_4$ свидетельствовала о негативном влиянии высокой концентрации последнего на состояние бронхиальной проходимости пациентов. После проведенного курса лечения у пациентов обеих групп с обострением ХОБЛ, находившихся на стационарном лечении, уровень эйкозаноидов в сыворотке крови снизился, однако, продолжил достоверно превышать условную норму у пациентов подгруппы А: $ЛТВ_4$ – 14,9 раз, а $ТхВ_2$ – в 8,4 раза, и аналогичные показатели I и II групп сравнения, что, с учетом провоспалительного биологического действия обоих медиаторов, создавало предпосылки для нестойкой клинической ремиссии у больных с ХОБЛ, сочетанной с ОА.

4.4. Состояние цитологических показателей

Изучение среднего корпускулярного объема эритроцитов (MCV) продемонстрировало, что у пациентов 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 %. У пациентов I группы сравнения в начале лечения показатель MCV составил $(88,2 \pm 1,9)$ fL, превышая референтные значения $(85,6 \pm 1,4)$ fL на 3,03 %. У больных II группы сравнения MCV эритроцитов равнялся $(86,7 \pm 1,2)$ fL и не отличался от референтной нормы. Повышение MCV создавало предпосылки к сладжу эритроцитов в микроциркуляторном русле и к ухудшению микрореологических свойств крови.

После курса стандартной терапии значения MCV в подгруппе А незначительно снизились до $(94,7 \pm 1,8)$ fL и остались достоверно выше референтной нормы на 10,6 %, выше, чем в I группе сравнения $(85,1 \pm 1,4)$ fL на 11,2 %, а также выше, чем во II группе сравнения $(86,2 \pm 1,4)$ fL – на 9,9 %.

Определение состояния спонтанной и АДФ-индуцированной агрегационной способности тромбоцитов (АСТр) выявило, что у пациентов I группы сравнения на фоне обострения ХОБЛ наблюдалась тенденция к увеличению показателя АДФ- индуцированной агрегации тромбоцитов, $СРАадф$ и увеличение времени максимальной агрегации $СРt$, а также к повышению степени $СРДА$ (см. табл. 4.5).

Таблица 4.5

**Состояние агрегационной способности тромбоцитов у
обследованных больных на фоне лечения ($M \pm m$)**

Показатель	Показатель здоровых лиц (n = 32)	I группа сравнения (n = 64) До/после лечения	II группа сравнения (n = 64) До/после лечения	Подгруппа А (n = 35) До/после лечения
СПсп (усл. ед.)	$1,2 \pm 0,6$	$1,1 \pm 0,4$ $1,0 \pm 0,8$	$1,3 \pm 0,8$ $1,1 \pm 0,9$	$\underline{6,5 \pm 2,1^*}^{\Delta}$ $\underline{4,7 \pm 1,3^*}^{\Delta}$
СПадф (усл. ед.)	$35,0 \pm 6,2$	$48,9 \pm 5,5^*$ $41,3 \pm 3,4$	$36,3 \pm 6,4^*$ $35,9 \pm 4,1$	$\underline{75,3 \pm 5,8^*}^{\Delta}$ $\underline{51,3 \pm 4,8}^{\Delta}$
СПМНсп (усл. ед.)	$0,3 \pm 0,1$	$0,27 \pm 0,04$ $0,3 \pm 0,2$	$0,32 \pm 0,07$ $0,34 \pm 0,09$	$\underline{1,8 \pm 0,6^*}^{\Delta}$ $\underline{1,4 \pm 0,3^*}^{\Delta}$
СПМНадф (усл. ед.)	$14,3 \pm 1,5$	$12,9 \pm 2,5$ $15,8 \pm 2,4$	$13,9 \pm 3,5$ $14,8 \pm 1,7$	$\underline{26,6 \pm 3,4^*}^{\Delta}$ $\underline{20,4 \pm 2,9^*}^{\Delta}$
СРt (с)	$67,8 \pm 3,6$	$72,8 \pm 6,3^*$ $68,5 \pm 4,6$	$69,2 \pm 4,1^*$ $68,9 \pm 3,8$	$87,1 \pm 7,5^*^{\Delta}$ $78,4 \pm 4,8^{\Delta}$
СРДА (%)	$38,4 \pm 2,3$	$32,8 \pm 2,4$ $36,8 \pm 3,7$	$39,1 \pm 3,2$ $37,8 \pm 2,9$	$26,8 \pm 2,7^*^{\Delta}$ $30,8 \pm 2,3^*^{\Delta}$

Примечания: 1.* – $p < 0,05$ при сравнении с показателями здоровых лиц;
2. — – $p < 0,05$ при сравнении показателей с I группой сравнения; 3. Δ – $p < 0,05$ при сравнении показателей с II группой сравнения.

У больных II группы сравнения все показатели агрегационной способности тромбоцитов соответствовали аналогичным здоровых лиц.

Показатель спонтанной агрегации СПсп у пациентов I группы сравнения в период обострения ХОБЛ составил ($1,1 \pm 0,4$) усл. ед., что было меньше таковой у пациентов подгруппы А ($6,5 \pm 2,1$) усл. ед. почти в 6 раз ($p < 0,001$) при таком у практически здоровых лиц ($1,2 \pm 0,6$) усл. ед. Величина показателя АДФ-индуцированной агрегации СПадф равнялась ($48,9 \pm 5,5$) усл. ед. и была меньше таковой в подгруппе А – ($75,3 \pm 5,8$) усл. ед. в 1,5 раза ($p < 0,05$) при надлежащих значениях ($35,0 \pm 6,2$) усл. ед. Максимальный наклон кривой среднего радиуса спонтанной агрегации у пациентов I группы сравнения СРМНсп составил ($0,27 \pm$

0,04) усл. ед. был достоверно ниже аналогичного у больных подгруппы А ($1,8 \pm 0,6$) ед./мин. в среднем, в 6,7 раза ($p < 0,001$) при референтной норме ($0,3 \pm 0,1$) ед./мин. Уровень максимального наклона кривой среднего радиуса АДФ-индуцированной агрегации СРМНадф достигал у пациентов I группы сравнения ($12,9 \pm 2,5$) ед./мин. при норме ($14,3 \pm 1,5$) ед./мин, но был ниже таковой у больных подгруппы А ($26,6 \pm 3,4$) ед./мин. в 2,0 раза ($p < 0,05$). Значение времени максимальной агрегации по кривой среднего радиуса - СРt у пациентов I группы сравнения были равными ($72,8 \pm 6,3$) с, что было меньше соответствующего у больных подгруппы А ($87,1 \pm 7,5$) с, в 1,2 раза при таковых у практически здоровых лиц ($67,8 \pm 3,6$) с. Степень дезагрегации СРДА у пациентов с обострением ХОБЛ (I группы сравнения) была достоверно сниженной до ($32,8 \pm 2,4$), но выше его значения у больных подгруппы А ($26,8 \pm 2,7$) % в 1,2 раза ($p < 0,05$) или в 1,4 раза меньше референтной нормы ($38,4 \pm 2,3$ %) (табл. 4.5).

Между показателями содержания ТхВ₂ и значениями СРДА у больных подгруппы А до лечения выявлялась средней силы корреляционная связь ($r = -0,659$, $p < 0,05$) и слабая – у лиц I группы сравнения ($r = -0,347$, $p < 0,05$).

В конце курса лечения показатель СПсп подгруппы А снизился от начального в 1,4 раза ($p < 0,05$) до ($4,7 \pm 1,3$) усл. ед., но остался выше нормы в 4 раза ($p < 0,001$) и достоверно выше показателя больных I группы сравнения в 4,8 раза. СПадф у пациентов подгруппы А уменьшился перед выпиской в 1,5 раза от исходного ($p < 0,05$), но продолжил быть выше такового у практически здоровых лиц также в 1,5 раза ($p < 0,05$) и превышал значения пациентов I группы сравнения в 1,2 раза ($p < 0,05$).

СПМНсп у лиц подгруппы А стал меньше предыдущего показателя в 1,2 раза и больше нормы и аналогичного у лиц I группы сравнения в 4,7 раза ($p < 0,001$). У пациентов подгруппы А величина СПМНадф снизилась от исходной в 1,3 раза ($p < 0,05$), был больше нормы в 1,4 раза ($p < 0,05$) и такой у больных I группы сравнения в 1,3 раза ($p < 0,05$). СРt у пациентов подгруппы А уменьшился от предыдущего в 1,1 раза и остался выше его значений у лиц I группы сравнения в 1,2 раза ($p < 0,05$).

ния в 1,14 раза и выше нормы – в 1,15 раза. СРДА возрос в 1,15 раза от исходного, но остался ниже нормы в 1,2 раза ($p < 0,05$).

У пациентов II группы сравнения показатели АСТр остались без существенных сдвигов (см. табл. 4.5).

У пациентов I группы сравнения в конце курса лечения все исследованные показатели АСТр также снизились, однако остались выше нормы (см. табл. 4.5).

Отрицательная корреляционная зависимость, которая была в наличии между показателями содержания TxB_2 и значениями СРДА у больных подгруппы А несколько ослабела ($r = 0,528$, $p < 0,05$), что свидетельствовало о недостаточной эффективности только базисных препаратов при воздействии на основные показатели, определяющие состояние АСТр.

Следовательно, в период обострения ХОБЛ, сочетанной с ОА, отмечено повышение АСТр со снижением показателей, отражающих процессы дезагрегации наряду с увеличением значений MCV , более существенным у больных с указанной коморбидностью. Базисные средства лечения не оказывали существенного влияния ни на состояние АСТр у таких пациентов, ни на нормализацию MCV . Все указанные изменения создавали предпосылки для формирования гиперкоагуляционного синдрома у исследованных больных с обострением ХОБЛ, сочетанной с ОА. Этот факт подчеркивает необходимость применения дополнительно к базисным, средств, способствующих дезагрегации тромбоцитов, улучшению микроциркуляции у пациентов с сочетанием ХОБЛ и ОА.

Таким образом, у больных ХОБЛ в стадии обострения отмечается разнонаправленность процессов, обеспечивающих агрегацию-деагрегацию тромбоцитов. Применение базисных средств лечения способствует восстановлению функциональных характеристик агрегации тромбоцитов у пациентов. У больных с сочетанием ХОБЛ и ОА в период обострения ХОБЛ наблюдалось повышение спонтанной и АДФ-индуцированной АСТр, которое может служить предпосылкой формирования гиперагрегационного синдрома у этих пациентов. Применение только базисных средств лечения не восстанавливало функциональные показатели тромбоцитов.

4.5. Состояние метаболизма оксида азота у пациентов с ХОБЛ, сочетанной с ОА

Для изучения метаболических особенностей ХОБЛ в стадии обострения, сочетанной с ОА, было изучено содержание NO_x в сыворотке крови и КВВВ больных всех групп. У больных подгруппы А и I группы сравнения содержание NO_x в сыворотке крови было достоверно выше, чем у практически здоровых лиц (см. табл. 4.6).

Таблица 4.6

Содержание метаболитов оксида азота у исследованных лиц ($M \pm m$)

Показатель NO_x , мкмоль/л	Показатель здоровых лиц (n=32)	Группы больных		
		I группа сравнения (n=64) до / после лечения	II группа сравнения (n=36) до/после лечения	Подгруппа А (n=35) до/после лечения
Сыворотка крови	$4,39 \pm 0,10$	$5,63 \pm 1,23^*$	$4,18 \pm 0,51$	$4,92 \pm 0,17^*$
		$4,83 \pm 0,74$	$4,28 \pm 0,47$	$4,72 \pm 0,23$
КВВВ	$5,13 \pm 0,31$	$11,41 \pm 1,41^*$	$5,19 \pm 0,62$	$14,29 \pm 1,62^* \Delta$
		$8,34 \pm 0,93^*$	$5,37 \pm 0,58$	$11,53 \pm 1,29^* \Delta$

Примечания: 1.* – $p < 0,05$ при сравнении показателей со здоровыми лицами; 2. __ – $p < 0,05$ при сравнении показателей подгруппы А и I группы сравнения; 3. $^\Delta$ – $p < 0,05$ при сравнении показателей подгруппы А и II группы сравнения.

У больных подгруппы А концентрация NO_x в сыворотке крови была достоверно выше аналогичной у здоровых лиц на 12,0 %. При этом у 7 больных (20 %) подгруппы А показатель NO_x был выше контрольных значений, у 10 (28,6 %) – приближался к референтным значениям, а у 18 (51,4 %) – был значительно ниже нормы. Показатель NO_x в сыворотке крови больных I группы сравнения превышал норму на 28,2 % ($p < 0,01$) и был выше, чем у исследованных подгруппы А, 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 выше, чем в I группе сравнения, в 1,3 раза, чем во II группе сравнения – в 1,2 раза ($p < 0,05$). У пациентов I группы сравнения показатель NO_x в КВВВ превышал аналогичный у здоровых лиц в 2,2 раза ($p < 0,01$). Состояние содержания NO_x у исследованных лиц отражает рис. 4.6.

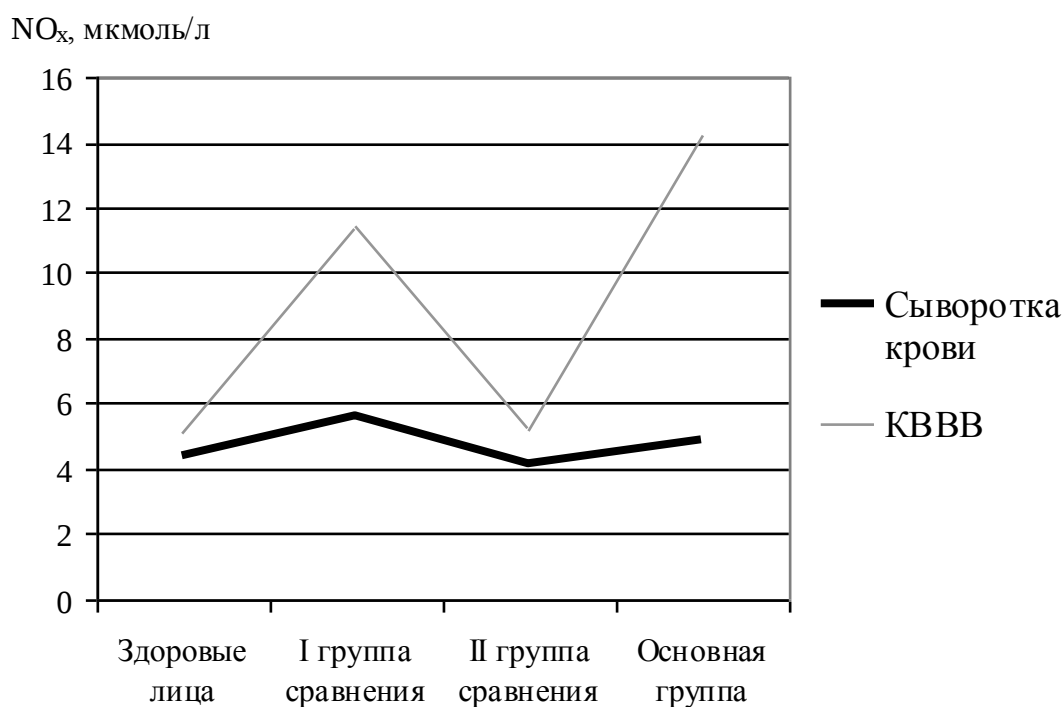


Рис. 4.6. Состояние содержания NO_x в крови и КВВВ у исследованных больных

У пациентов II группы сравнения все показатели NO_x были в пределах референтной нормы и достоверно ниже, чем в подгруппе А в крови и КВВВ, соответственно в 1,2 раза ($p < 0,05$) и в 2,9 раза ($p < 0,01$).

После курса терапии обострения у пациентов I группы сравнения концентрация NO_x в сыворотке крови снизилась в 1,2 раза от исходной и достигла высшей границы референтных значений. Уровень NO_x в КВВВ больных I группы сравнения снизился в 1,4 раза от начального, но остался достоверно выше нормы в 1,6 раза ($p < 0,05$). У больных II группы сравнения значительных изменений в содержании NO_x за указанный период не произошло, что, очевидно, было связано с нахождением их в фазе клинической ремиссии.

У обследованных подгруппы А на фоне терапии обострения концентрация NO_x в крови несколько снизилась от исходной, главным образом, за счет ее положительной динамики у больных с повышенной концентрацией NO_x . При этом после лечения содержание NO_x в крови пациентов этой подгруппы не отличалось от аналогичного в I группе сравнения. В КВВВ этих пациентов уровень NO_x уменьшился в 1,2 раза от начального ($p < 0,05$), но продолжил превышать норму в 2,2 раза ($p < 0,01$), достоверно превышая таковой в I группе сравнения в 1,4 раза, а во II группе сравнения – в 2,2 раза.

Величина NO_x была сопряжена со степенью ЛН у исследованных больных. Так, у пациентов подгруппы А с ЛН I степени (табл. 4.7)

Таблица 4.7

**Содержание NO_x в сыворотке крови и КВВВ больных подгруппы А
в зависимости от степени ЛН ($M \pm m$)**

Показатель	Здоровые лица (n=32)	Больные с ЛН	
		I степени (n= 7)	II степени (n=28)
NO_x , мкмоль/л:			
– сыворотка крови	$4,39 \pm 0,10$	$6,71 \pm 0,19^*$	$3,13 \pm 0,18^{*)**}$
– КВВВ	$5,13 \pm 0,31$	$16,76 \pm 0,92^*$	$11,82 \pm 1,53^{*)**}$

Примечания: 1. * – $p < 0,05$ при сравнении со здоровыми лицами; 2. ** – $p < 0,05$ при сравнении с пациентами с ЛН I степени.

уровень NO_x в сыворотке крови в 1,5 раза и в КВВВ – в 3,3 раза превышал контрольные значения ($p < 0,01$).

У больных подгруппы А с ЛН II степени концентрация NO_x в сыворотке крови была ниже контрольной в 1,4 раза ($p < 0,05$), а в КВВВ – выше в 2,3 раза ($p < 0,01$) (см. табл. 4.7). Состояние NO_x у исследованных больных ХОБЛ в сыворотке крови и КВВВ в зависимости от степени ЛН отражает рис. 4.7.

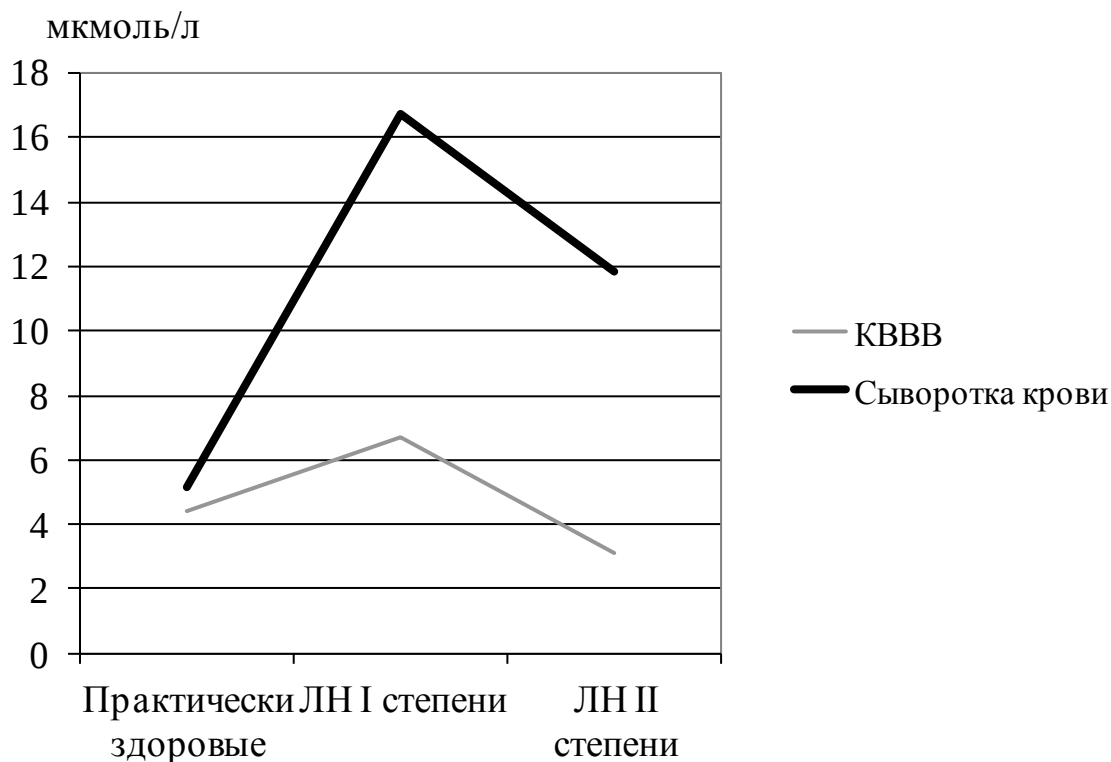


Рис. 4.7. Состояние NO_x в сыворотке крови и KBVV исследованных больных ХОБЛ.

При этом у больных I группы сравнения изменения в содержании NO_x несколько отличались от аналогичных в подгруппе А (см. табл. 4.8).

Таблица 4.8

Содержание NO_x в сыворотке крови и KBVV больных I группы сравнения в зависимости от степени ЛН ($M \pm m$)

Показатель	Здоровые лица (n=32)	Больные с ЛН	
		I степени (n= 14)	II степени (n=50)
NO_x , мкмоль/л:			
– сыворотка крови	$4,39 \pm 0,10$	$7,21 \pm 0,26^*$	$4,15 \pm 0,16^{*})^{**}$
– KBVV	$5,13 \pm 0,31$	$13,81 \pm 1,12^*$	$9,01 \pm 0,94^{*})^{**}$

Примечания: 1. * – $p < 0,05$ при сравнении со здоровыми лицами; 2. ** – $p < 0,05$ при сравнении с пациентами с ЛН I степени.

Так, у пациентов с ЛН I степени концентрация NO_x была выше, чем у здо-

ровых, в 1,6 раза ($p < 0,05$) и выше, чем в основной группе в 1,1 раза. У больных этой группы с ЛН II степени содержание NO_x достигало референтной нормы, однако, достоверно превышало таковое в основной группе в 1,3 раза ($p < 0,05$).

В КВВВ у пациентов I группы сравнения значения NO_x при ЛН I и II степени были также достоверно выше, чем у здоровых, в 2,7 раза и 1,8 раза соответственно ($p < 0,05$). Однако, эти же значения NO_x в КВВВ I группы сравнения при ЛН I и II степени были ниже, чем в подгруппе А, соответственно в 1,2 раза и 1,3 раза ($p < 0,05$). Возможно, такие цифры NO_x у лиц I группы сравнения могли свидетельствовать о более низкой активности нитрозивного стресса и локального воспаления у больных ХОБЛ без коморбидности с ОА.

Следовательно, нарушения метаболизма NO у пациентов с сочетанием ХОБЛ и ОА, а также с ХОБЛ имели системный характер и нарастали с увеличением степени ЛН. При этом у больных с коморбидностью ХОБЛ и ОА, имевших ЛН II степени, отмечались наиболее низкие показатели NO_x в сыворотке крови. Очевидно, это было связано, с одной стороны, с пониженной функцией эндотелиальной NO-синтазы, а с другой – с истощением субстрата для синтеза NO в сосудистом русле, что может отображать проявления эндотелиальной дисфункции у больных с коморбидностью ХОБЛ и ОА.

Значения NO_x в сыворотке крови больных с коморбидностью ХОБЛ и ОА отрицательно коррелировали с ОФВ_1 ($r = -0,332$, $p < 0,05$), а значения NO_x в КВВВ этих больных имели более сильную негативную корреляцию с ОФВ_1 ($r = -0,627$, $p < 0,05$). У пациентов I группы сравнения, наоборот, более сильная негативная корреляционная зависимость отмечалась между ОФВ_1 и значениями NO_x в сыворотке крови ($r = -0,402$, $p < 0,05$), а между NO_x в КВВВ и ОФВ_1 – была слабее, чем аналогичная у пациентов основной группы ($r = -0,346$, $p < 0,05$). Между показателями NO_x в сыворотке крови и КВВВ пациентов I группы сравнения была выявлена положительная корреляционная зависимость ($r = +0,396$, $p < 0,05$), а между аналогичными значениями у пациентов подгруппы А, корреляционных связей не выявлялось, что, возможно, связано с дисбалансом системной и лока-

льной степени выраженности нитрозивного стресса у больных с коморбидностью ХОБЛ и ОА, возможно, как отражение дисфункции эндотелия у них.

Повышение концентрации NO_x у больных ХОБЛ, сочетанной с ОА, а также у пациентов с ХОБЛ, можно рассматривать как проявления системного нитрозивного стресса, который является одной из составляющих оксидативного стресса и проявлений системного воспаления [86]. У пациентов с сочетанием ХОБЛ и ОА наиболее высокое содержание NO_x КВВВ среди всех исследованных лиц и повышенное в сыворотке крови, очевидно, было следствием самой высокой активности системного воспаления. Этот факт создает предпосылки для более тяжелого клинического течения ХОБЛ при коморбидности с ОА.

Уменьшение активности воспаления является важным моментом подавления нитрозивного стресса. С этой целью лечение пациентов с указанной коморбидностью нужно проводить с привлечением препаратов, обладающих противовоспалительными и антиоксидантными свойствами. Развитие дисфункции эндотелия со сниженным содержанием NO_x в сыворотке крови пациентов с коморбидностью ХОБЛ и ОА создает предпосылки для применения у них донаторов оксида азота.

Таким образом, патогенез обострения ХОБЛ, сочетанной с ОА, у больных связан с формированием вторичной иммунной недостаточности за счет клеточного и гуморального звеньев иммунной системы: со снижением уровня CD3^+ -лимфоцитов и ИРИ, с пониженным содержанием IgG и с иммунокомплексным вариантом иммунного ответа. Повышенное содержание LTB_4 , TxV_2 у этих пациентов характеризует активность системного воспаления, и, наряду с повышением MCV и ACTr , свидетельствует о развитии у них предпосылок формирования гиперагрегационного синдрома. Возрастание содержания NO_x в крови у пациентов подгруппы А и самый высокий уровень NO_x у них в КВВВ подтверждает участие в воспалении системного нитрозивного стресса.

РАЗДЕЛ 5

ВЛИЯНИЕ ЛЕЧЕНИЯ С ДОПОЛНЕНИЕМ L-АРГИНИНА И ПЕНТОКСИФИЛЛИНА НА ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ, СОЧЕТАННОЙ С ОСТЕОАРТРОЗОМ

5.1. Влияние комплексного лечения на клинические показатели течения ХОБЛ, сочетанной с ОА

У всех пациентов, поступивших в терапевтический стационар, после курса лечения наблюдалось улучшение общего состояния, проявлений интоксикационного синдрома, респираторного синдрома в виде уменьшения частоты и длительности эпизодов кашля и количества откашливаемой мокроты, уменьшения одышки при физической нагрузке. В то же время у больных подгруппы Б, которые лечились с применением комплексной терапии, были получены более значимые позитивные результаты.

При проведении базисного лечения в период обострения у пациентов подгруппы А и I группы сравнения было достигнуто улучшение.

Так, интоксикационный синдром остался у 10 больных (28,5%) подгруппы А и 5 пациентов (15,6 %) – подгруппы Б с клиническими проявлениями легкой слабости, потливости, периодически чувством тяжести в голове. Респираторный синдром продолжил беспокоить всех больных, однако, выраженность его в подгруппе Б стала меньше, чем в подгруппе А: кашель стал реже у 29 человек (82,9 %) подгруппы А и у 30 лиц (93,8 %) подгруппы Б, уменьшилась его интенсивность и количество отделяемой мокроты до 15-20 мл в сутки, цвет ее стал белым или прозрачным. Одышка при небольшой физической нагрузке продолжила беспокоить 24 больных (68,6 %) подгруппы А и 17 обследованных (63,1 %) подгруппы Б. Проявления астено-невротического синдрома остались у 20 лиц (57,1 %) подгруппы А и у 13 пациентов (40,6 %) подгруппы Б. Значительную по-

зительную динамику астено-невротического синдрома у лиц подгруппы Б в сравнении с пациентами подгруппы А объясняли позитивным воздействием на снижение уровня воспаления препаратов L-аргинина и пентоксифиллина для лечения обострения ХОБЛ. Существенное влияние терапия обострения ХОБЛ оказала на суставной синдром: выраженность болей в суставах и ограничение движений (см. рис. 5.1) уменьшили свою интенсивность у всех больных обеих подгрупп.

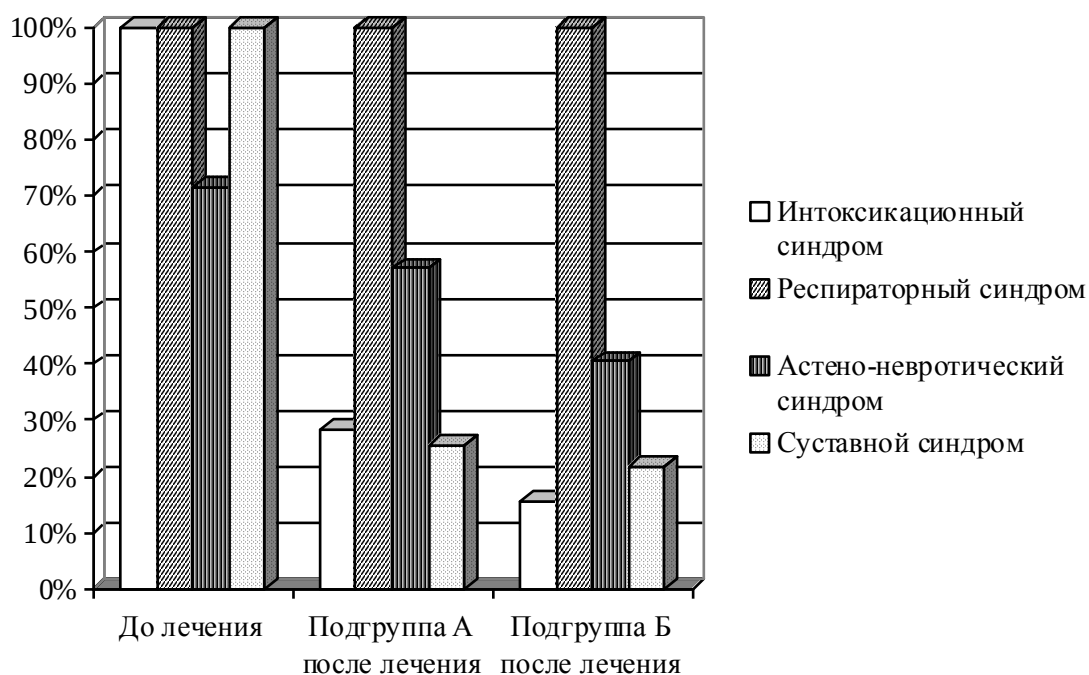


Рис. 5.1. Динамика основных синдромов у пациентов ХОБЛ, сочетанным с ОА, у больных исследованных подгрупп на фоне терапии

Динамика основных симптомов респираторного синдрома изображена на рис. 5.2.

При осмотре перед выпиской пациентов обеих подгрупп перестали беспокоить дистанционные свистящие хрипы, не отмечалось участия мышц плечевого пояса в дыхании. При перкуссии продолжал диагностироваться коробочный перкуторный звук, при аускультации – выслушивалось жесткое дыхание, при форсированном выдохе появлялись сухие свистящие хрипы в небольшом количестве в

подлопаточных пространствах, единичные жужжащие хрипы, исчезающие при прокашливании.

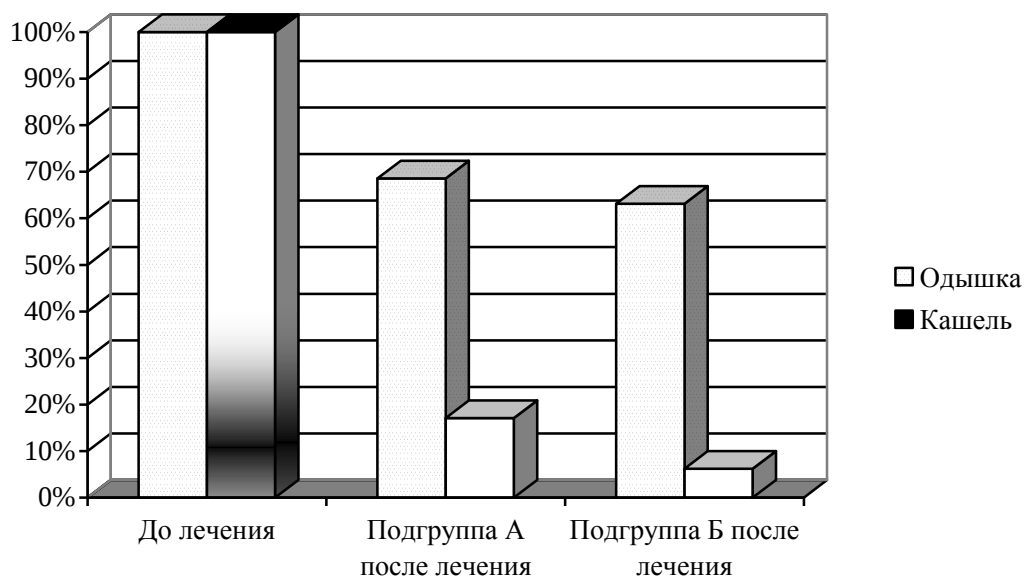


Рис. 5.2. Динамика основных симптомов респираторного синдрома у больных исследованных подгрупп

Частота дыхательных движений грудной клетки пациентов подгруппы А уменьшилась до $(17,2 \pm 1,4)$ за 1 мин., подгруппы Б – до $(16,3 \pm 1,6)$ в 1 мин. Пульс больных подгруппы А снизился до $(81,4 \pm 3,1)$ уд. за 1 мин., подгруппы Б – до $(74,8 \pm 3,7)$ уд. за 1 мин. Систolicеское АД достигло $(123,4 \pm 7,8)$ мм рт. ст. и $(125,9 \pm 4,5)$ мм рт. ст., диastolicеское – $(73,4 \pm 5,6)$ мм рт. ст. и $(75,9 \pm 3,7)$ мм рт. ст. соответственно.

При осмотре коленных суставов у пациентов обеих подгрупп сохранялась незначительная дефигурация одного коленного сустава у тех больных основной группы, у которых она была выявлена изначально, двух коленных суставов – у 7 пациентов (20,0 %) подгруппы А и у 4 (15,6) – в подгруппе Б. Болезненность при пальпации коленных суставов беспокоила 11 больных подгруппы А (31,4 %) и 9 (28,1 %) – пациентов подгруппы Б. Частота встречаемости узелков Бушара и Гебердена с изменениями ногтей на руках по типу «часовых стекол» осталась на прежнем уровне.

При выписке из стационара в анализе крови пациентов подгруппы А количество лейкоцитов достигло $(8,6 \pm 0,8) \times 10^9/\text{л}$, подгруппы Б – $(7,8 \pm 0,9) \times 10^9/\text{л}$, количество палочкоядерных нейтрофилов соответственно уменьшилось до $(3,7 \pm 0,4) \%$ и $(2,9 \pm 0,6) \%$. СОЭ у больных подгруппы А снизилась до $(19,8 \pm 1,4) \text{ мм/час}$, у пациентов подгруппы Б – до $(14,9 \pm 1,7) \text{ мм/час}$.

У пациентов подгруппы Б было отмечено более значимое снижение уровня СРБ – до $(5,5 \pm 0,6) \text{ мг/л}$ или, в среднем, в 1,2 раза меньше, чем в подгруппе А, однако, остался в 1,2 раза выше, чем во II группе сравнения.

У пациентов обеих подгрупп уменьшилась «гнойность» мокроты: количество нейтрофильных лейкоцитов снизилось до $(25,6 \pm 4,9)$ в поле зрения в подгруппе А и до $(21,8 \pm 3,7)$ – в подгруппе Б.

У больных обеих подгрупп несколько улучшились показатели спирограммы за счет возрастания ЖЕЛ в подгруппах А и Б соответственно до $(69,7 \pm 3,8) \%$ и $70,4 \pm 4,3) \%$, ОФВ₁ – до $(59,3 \pm 3,4) \%$ и $(63,1 \pm 3,8) \%$. SpO₂ возросла в обеих подгруппах соответственно до $(95,8 \pm 2,9) \%$ и до $(95,9 \pm 3,7) \%$. У исследованных лиц обеих подгрупп произошли изменения в степени выраженности ЛН. Так, ЛН I степени у больных подгруппы А диагностировалась в 9 случаях (25,7 %), а в подгруппе Б – в 11 (34,4 %), что было больше, чем в подгруппе А, в 1,3 раза. Динамика ЛН в исследованных подгруппах с обострением ХОБЛ представлена на рис. 5.3.

При оценке функционального состояния суставов у больных подгрупп А и Б было отмечено снижение уровня боли при движениях по ВАШ в среднем, в 2,7 раза и 3,2 раза ($p < 0,05$) от исходного соответственно при отсутствии изменений болевого синдрома в покое (см. табл. 5.1).

При этом уровень снижения выраженности боли по ВАШ у больных подгруппы Б был более интенсивным.

У больных подгруппы Б была отмечена позитивная динамика индекса Лекена со снижением в 2,3 раза от исходного или в 1,2 раза интенсивнее, чем в подгруппе А, и произошла за счет уменьшения болевого синдрома в покое и при стоянии, увеличении функциональных возможностей пациента.

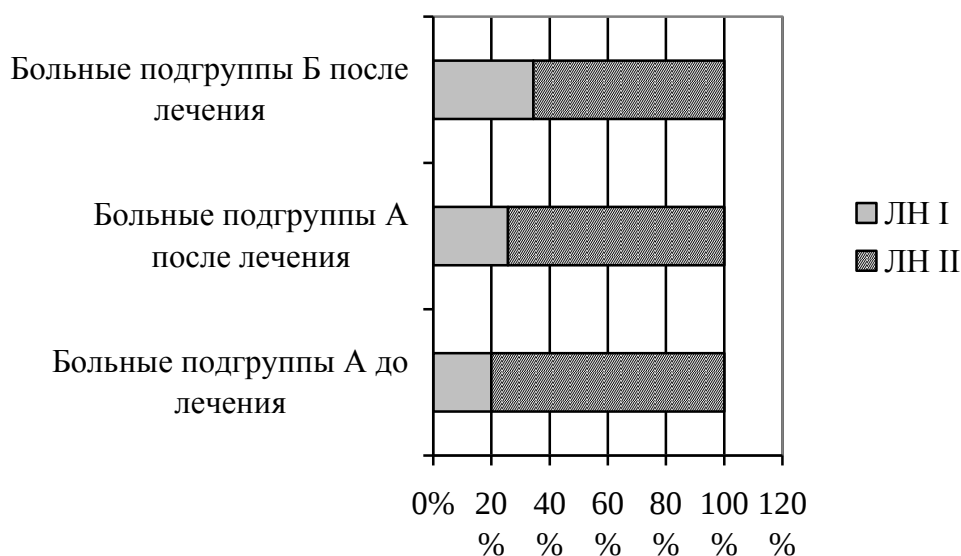


Рис. 5.3. Динамика ЛН у больных исследованных подгрупп на фоне терапии

Таблица 5.1

Оценка функционального состояния крупных суставов у больных исследованных подгрупп

Показатель	Практически здоровые лица (n=32)	Подгруппа А (n=35) До/после лечения	Подгруппа Б (n=32) До/после лечения	II группа сравнения (n=36) До/после лечения
Тест Лекена, баллы	$1,3 \pm 0,4$	$8,7 \pm 0,26^*$ $4,7 \pm 0,53^*$	$8,9 \pm 0,31$ $3,8 \pm 0,3^)$	$6,4 \pm 0,26$ $5,9 \pm 0,46^{*\circ}$
ВАШ при движении, см	$0,4 \pm 0,02$	$4,8 \pm 0,11^*$ $1,8 \pm 0,11^*$	$4,9 \pm 0,14$ $1,5 \pm 0,14^*$	$3,9 \pm 0,09^{*\circ}$ $3,7 \pm 0,12^{*\circ}$
ВАШ в покое, см	$0,1 \pm 0,01$	$1,2 \pm 0,05^*$ $0,8 \pm 0,12^*$	$1,3 \pm 0,09$ $0,7 \pm 0,14^*$	$1,1 \pm 0,07^*$ $1,0 \pm 0,11^*$

Примечания: 1.* – $p < 0,05$ при сравнении показателей больных со здоровыми лицами; 2.) – $p < 0,05$ при сравнении показателей между подгруппами А и Б; 3. ° – $p < 0,05$ при сравнении показателей между подгруппой Б и II группой сравнения.

У больных II группы сравнения значимой динамики индекса Лекена на фоне постоянного приема базисных лекарственных препаратов не отмечалось.

Тест с 6-минутной ходьбой выявил увеличение дистанции прохождения у больных подгруппы А до $(372,8 \pm 24,3)$ м или, в среднем, на 56,4 м или на 17,8 % от исходного. В то же время, больные подгруппы Б в тесте с 6-минутной ходьбой после курса лечения обострения ХОБЛ прошли расстояние $(387,7 \pm 15,9)$ м или на 71,3 м больше исходного, что на 22,5 % больше, чем начальное ($p < 0,05$).

По шкале WOMAC (см. табл. 5.2) у больных подгруппы А на фоне базисного лечения при незначительной позитивной динамике скованности в коленном суставе выраженность боли уменьшилась в 1,2 раза и не отличалась от аналогичной во II группе сравнения.

Таблица 5.2

Динамика индекса WOMAC у обследованных пациентов с ОА

Шкала индекса WOMAC	Подгруппа А (n=31) До/после лечения	Подгруппа Б (n=29) До/после лечения	II группа сравнения (n=36) До/после лечения
Выраженность боли	$70,34 \pm 27,51$ $48,63 \pm 10,41^*$	$71,24 \pm 23,22$ $45,26 \pm 9,27^*$	$65,33 \pm 13,17$ $63,21 \pm 10,37$
Скованность	$32,07 \pm 11,19$ $27,68 \pm 6,13$	$31,38 \pm 10,26$ $21,37 \pm 4,48$	$24,32 \pm 9,14$ $23,29 \pm 8,22$
Функциональная недостаточность	$198,81 \pm 23,46^*$ $126,49 \pm 13,86$	$198,12 \pm 20,84^*$ $110,57 \pm 14,28^{\Delta}$	$155,25 \pm 21,36$ $149,92 \pm 19,63$
WOMAC суммарно	$301,22 \pm 31,16^*$ $212,80 \pm 20,33$	$300,74 \pm 33,45^*$ $177,20 \pm 11,39^*$ Δ	$244,90 \pm 31,13$ $236,42 \pm 31,13$

Примечания: 1. * – $p < 0,05$ при сравнении показателей с II группой сравнения; 2. Δ – $p < 0,05$ при сравнении показателей между подгруппами А и Б.

Применение комплексной терапии у пациентов подгруппы Б при анализе результатов по шкале WOMAC способствовало снижению уровня боли в 1,6

раза от исходного, сравнимое с таковым у пациентов подгруппы А. Уровень скованности в суставах по указанной шкале у больных подгруппы Б снизился в 1,4 раза от исходного и стал сравнимым с аналогичным у исследованных II группы сравнения. В то же время у пациентов подгруппы А выраженность скованности в суставе уменьшилась менее интенсивно или в 1,15 раза от исходной. Наиболее значимой отмечена динамика функциональной недостаточности суставов, которая у пациентов подгруппы Б уменьшилась от исходной в 1,8 раза, а у больных подгруппы А – в 1,6 раза ($p < 0,05$). Суммарный индекс функционального состояния суставов по шкале WOMAC у пациентов подгруппы Б снизился в 1,7 раза от исходного и стал в 1,3 раза ниже, чем в во II группе сравнения и в 1,2 раза – ниже, чем в подгруппе А. Очевидно, уменьшению скованности в суставах способствовало комплексное лечение с дополнительным применением L-аргинина и пентоксифиллина. Значения суммарного индекса, меньшие, чем во II группе сравнения, были связаны с применением базисных средств лечения обострения ХОБЛ (ГКС), оказавших мощный противовоспалительный и анальгетический эффект к моменту выписки пациентов обеих подгрупп из терапевтического стационара. Изменения данных УЗИ суставов у пациентов обеих подгрупп отмечено не было.

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 дней меньше.

Таким образом, применение комплексной терапии с дополнением базисных средств лечения обострения ХОБЛ, сочетанной с ОА, препаратами L-аргинина и пентоксифиллина способствовало у пациентов более быстрому клиническому эффекту с уменьшением выраженности респираторного и астено-невротического синдромов, увеличением количества больных с ЛН I степени в 1,3 раза, снижением интенсивности суставного синдрома за счет уменьшения скованности в суставах в 1,4 раза от исходной величины, уменьшением функциональной недостаточности суставов в 1,8 раза, а суммарного индекса по шкале WOMAC – также в 1,8 раза от исходного или в 1,2 раза – по сравнению с пациентами, которые получали только базисные препараты.

5.2. Влияние комплексного лечения на показатели клеточного иммунитета

Для изучения эффективности комплексного лечения у больных с обострением ХОБЛ, сочетанной с ОА, были изучены показатели клеточного и гуморального иммунитета в сравнении с аналогичными данными пациентов, которые лечились только с использованием базисных средств.

Полученные показатели, характеризующие состояние иммунитета, отражены в таблице 5.3.

Таблица 5.3

Показатели клеточного иммунитета у обследованных больных подгрупп А и Б на фоне лечения ($M \pm m$)

Показатель	Показатель здоровых лиц (n=32)	Подгруппа А (n=35) До лечения	Подгруппа А (n=35) После лечения	Подгруппа Б (n=32) До лечения	Подгруппа Б (n=32) После лечения
CD3+10 ⁹ /л, %	1,26 ± 0,04 68,30 ± 2,46	0,92 ± 0,03* 50,80 ± 1,90*	0,99 ± 0,06* 56,81 ± 2,23*	0,92 ± 0,04* 50,69 ± 1,87*	1,06 ± 0,09*) 59,38 ± 3,17*) ^о
CD4+10 ⁹ /л, %	0,84 ± 0,03 45,53 ± 1,60	0,49 ± 0,02* 27,06 ± 1,62*	0,57 ± 0,05* 32,70 ± 2,36*	0,48 ± 0,04* 24,45 ± 1,58*	0,65 ± 0,08*) ^о 36,41 ± 1,58*) ^о
CD8+10 ⁹ /л, %	0,42 ± 0,02 22,77 ± 0,79	0,43 ± 0,03 23,74 ± 2,69	0,43 ± 0,03 24,68 ± 2,72	0,42 ± 0,03 23,14 ± 2,59*	0,44 ± 0,04 24,65 ± 2,41*
CD4/CD8	2,00 ± 0,05	1,14 ± 0,04*	1,32 ± 0,11*) ^о	1,14 ± 0,04*	1,48 ± 0,11*) ^о
CD22+10 ⁹ /л, %	0,44 ± 0,01 21,60 ± 0,80	0,42 ± 0,04 21,12 ± 2,33	0,46 ± 0,07 23,25 ± 1,84	0,42 ± 0,03 21,28 ± 2,27	0,45 ± 0,11 23,29 ± 1,67

Примечания: 1. * – $p < 0,05$ при сравнении с практически здоровыми лицами; 2. *) – $p < 0,05$ при сравнении показателей между подгруппами А и Б; 3. ^о – $p < 0,05$ при сравнении показателей в подгруппах А и Б до и после лечения.

Как видно из табл. 5.3, значение общей субпопуляции иммунокомпетентных клеток в абсолютных и относительных цифрах у больных подгруппы А до лечения не отличалось от аналогичных подгруппы Б (см. таблицу 5.3) и было ниже, чем у практически здоровых в 1,4 раза ($p < 0,05$). После курса комплексной терапии субпопуляция CD3+-лимфоцитов достоверно возросла от исходной на

15,3 %, или вдвое интенсивнее по сравнению таковыми в подгруппе А (на 7,6 % от начальной), что можно связать с иммуномодулирующим эффектом препаратов L-аргинина и пентоксифиллина [242, 266]. В то же время, в подгруппе Б концентрация CD3+-клеток осталась достоверно ниже, чем у практически здоровых, на 15,9 %, что свидетельствовало о сохранении вторичного иммунодефицита.

В относительном исчислении концентрация CD3+-клеток в крови больных подгруппы Б на фоне комплексного лечения возросла на 17,1 %, однако, продолжила быть достоверно ниже, чем у здоровых, на 13,1 % ($p<0,05$), не отличаясь от аналогичного показателя в подгруппе А.

Концентрация Т-лимфоцитов с фенотипом CD4+ в абсолютном исчислении в крови больных подгруппы Б увеличилась на 35,4 % и осталась достоверно ниже, чем у практически здоровых, на 22,6 %, однако, превысила их показатель в подгруппе А на 14,0 %. В относительных цифрах значения CD4+-клеток в крови больных подгруппы Б на фоне комплексного лечения возросла от исходной наиболее значимо – на 48,9 %, тем не менее, сохранялась ниже нормы на 20,0 % ($p<0,05$), но выше таковой в подгруппе А на 11,3 % ($p<0,05$).

Пул CD8+-клеток в крови больных подгруппы Б на фоне комплексной терапии как в абсолютных, так и в относительных цифрах не претерпел заметных сдвигов, существенно не отличался от нормы и от аналогичных показателей пациентов подгруппы А.

Динамика показателя субпопуляции Т-лимфоцитов хелперов у пациентов подгруппы Б обусловило позитивные сдвиги ИРИ: он увеличился на 29,8 % от начального, и был выше, чем в подгруппе А, на 12,1 %, однако, сохранялся достоверно ниже нормы на 26, 0 % ($p<0,05$).

Изменений в субпопуляции иммунокомпетентных клеток с фенотипом CD22+ ни в одной из групп пациентов отмечено не было. Изменения в субпопуляционном составе иммунокомпетентных клеток на фоне различной терапии представлены на рис. 5.4.

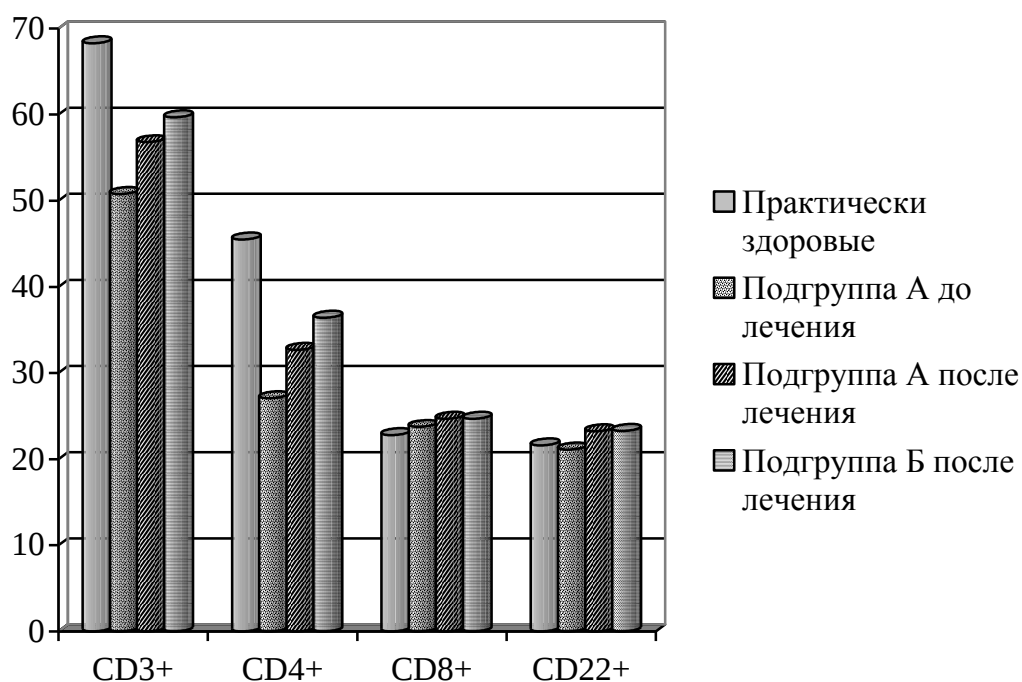


Рис. 5.4. Динамика показателей клеточного иммунитета у больных подгрупп А и Б на фоне дифференцированной терапии

Корреляционные связи, которые имели место у пациентов обеих подгрупп А и Б в начале лечения, между концентрацией в крови иммунокомпетентных 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 ($r= - 0,326$, $p<0,05$).

Таким образом, у пациентов с ХОБЛ, сочетанной с ОА, получавших комплексную терапию, отмечалась позитивная динамика в количестве иммунокомпетентных клеток с фенотипом CD3+ за счет существенного возрастания CD4+-лимфоцитов, что обусловило увеличение ИРИ. Эта динамика была более выражена, чем у больных, лечившихся базисными средствами. Тем не менее, все показатели клеточного иммунитета, за исключением CD8+-клеток у больных подгруппы Б, остались ниже референтной нормы, что создает предпосылки для иммунокоррекции.

5.3. Влияние комплексного лечения на показатели гуморального иммунитета

Динамика показателей гуморального иммунитета у пациентов подгрупп А и Б представлена на рис. 5.5.

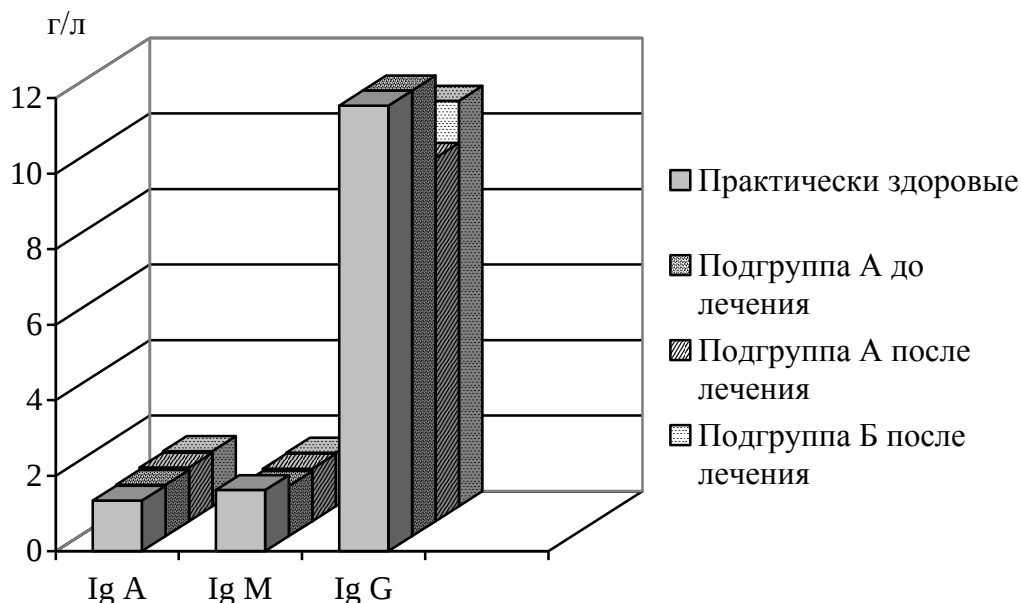


Рис. 5.5. Сравнительная характеристика изменений основных иммуноглобулинов у больных исследованных подгрупп на фоне дифференцированной терапии

При анализе показателей гуморального иммунитета следует отметить, что в обеих исследуемых подгруппах наметилась тенденция к увеличению концентрации IgA и IgM после проведенного курса обострения ХОБЛ, более выраженная в подгруппе Б. IgG у пациентов подгруппы Б достиг нижней границы нормы, что, очевидно, связано с позитивным действием комплексной терапии. У больных подгруппы А показатель IgG увеличился, однако, величины референтной нормы не достиг.

Однонаправленные позитивные изменения произошли с величиной ЦИК крови пациентов обеих подгрупп, однако, динамика в подгруппе Б была более существенной (см. табл. 5.4).

**Показатели гуморального иммунитета у обследованных больных
подгрупп А и Б на фоне лечения ($M \pm m$)**

Показатель	Показатель здоровых лиц (n=32)	Подгруппа А (n=35) до лечения	Подгруппа А (n=35) после лечения	Подгруппа Б (n=32) до лечения	Подгруппа Б (n=32) после лечения
Ig A, г/л	$1,34 \pm 0,09$	$1,36 \pm 0,10$	$1,42 \pm 0,13$	$1,35 \pm 0,11$	$1,46 \pm 0,15$
Ig M, г/л	$1,62 \pm 0,08$	$1,33 \pm 0,07^*$	$1,39 \pm 0,11^*$	$1,32 \pm 0,05^*$	$1,42 \pm 0,11^*$
Ig G, г/л	$11,8 \pm 0,4$	$9,62 \pm 0,73^{*\circ}$	$10,48 \pm 0,62^{*\circ}$	$9,59 \pm 0,81^{*\circ}$	$10,73 \pm 0,84^\circ$
Ig E, МЕ/мл	$27,6 \pm 8,2$	$29,8 \pm 3,2$	$31,4 \pm 3,1$	$30,5 \pm 3,4$	$29,9 \pm 3,4$
ЦИК:					
– общ., г/л	$1,80 \pm 0,03$	$3,46 \pm 0,18^*$	$2,97 \pm 0,23^{*\circ}$	$3,47 \pm 0,19^*$	$2,75 \pm 0,15^{*\circ}$
– крупн., г/л	$0,83 \pm 0,04$	$1,11 \pm 0,15^*$	$1,02 \pm 0,19^*$	$1,09 \pm 0,14^*$	$0,94 \pm 0,12^*$
%	$46,10 \pm 2,20$	$31,98 \pm 2,3^{*\circ}$	$34,34 \pm 2,3^{*\circ}$	$31,41 \pm 2,4$	$34,18 \pm 3,1^{*\circ}$
– средн., г/л	$0,62 \pm 0,03$	$1,40 \pm 0,15^*$	$1,28 \pm 0,21^*$	$1,41 \pm 0,17^*$	$0,97 \pm 0,13^{*\circ}$
%	$34,40 \pm 1,50$	$40,5 \pm 2,9^{*\circ}$	$43,1 \pm 2,7^*$	$40,63 \pm 2,8^*$	$35,27 \pm 2,4^\circ$
– мелком., г/л	$0,45 \pm 0,02$	$0,95 \pm 0,06^{*\circ}$	$0,67 \pm 0,06^{*\circ}$	$0,97 \pm 0,08^*$	$0,44 \pm 0,06^\circ$
%	$19,5 \pm 1,20$	$27,52 \pm 1,9^*$	$22,56 \pm 2,3^*$	$27,96 \pm 1,8^*$	$30,55 \pm 3,3^*$

Примечания: 1.* – $p < 0,05$ при сравнении с практически здоровыми лицами; 2.[^] – $p < 0,05$ при сравнении показателей между подгруппами А и Б; 3.[^] – $p < 0,05$ при сравнении показателей в подгруппах А и Б до и после лечения.

Так, снижение в крови общего количества ЦИК от исходного у больных подгруппы Б к завершению комплексного лечения было в 1,3 раза ($p < 0,05$), а в подгруппе А – в 1,2 раза ($p < 0,05$). Тем не менее, в обеих подгруппах уровень общих ЦИК остался выше нормы: в подгруппе Б – в 1,5 раза, а в подгруппе А – в 1,7 раза ($p < 0,05$).

В структуре ЦИК в обеих подгруппах А и Б также произошли сходные изменения, однако наиболее позитивными они были в подгруппе Б. Так, уровень круп-номолекулярных ЦИК в абсолютных цифрах у пациентов подгруппы Б уменьшился в 1,16 раза от исходного, а у пациентов подгруппы А – только в 1,1 раза, хотя в обеих подгруппах он продолжил превышать референтную норму соответственно в 1,1 и 1,2 раза ($p < 0,05$). В относительном исчислении величины

крупномолекулярных ЦИК в крови пациентов подгруппы Б и подгруппы А увеличились в 1,1 раза, оставшись ниже нормы в 1,3 раза ($p < 0,05$). Концентрация средномолекулярных ЦИК в крови пациентов подгруппы Б в абсолютных цифрах уменьшилась в 1,5 раза до $(0,97 \pm 0,13)$ г/л и продолжила быть достоверно выше нормы в 1,6 раза, однако, их динамика была более интенсивной, чем в подгруппе А, где концентрация средномолекулярных ЦИК в абсолютных цифрах снизилась только в 1,1 раза, и осталась выше нормы в 2,1 раза и выше, чем в подгруппе Б – в 1,3 раза ($p < 0,05$) (рис. 5.6).

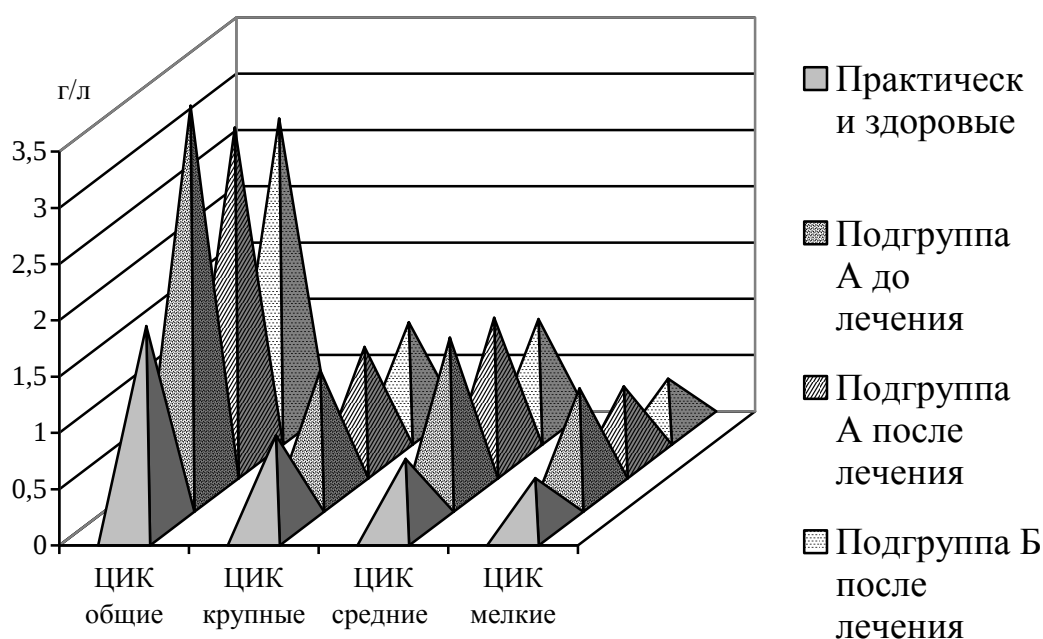


Рис. 5.6. Динамика ЦИК у больных обследованных подгрупп на фоне дифференцированной терапии.

В относительном исчислении значения средномолекулярных ЦИК в крови больных подгруппы Б снизились в 1,15 раза от начальных и достигли верхнего уровня значений здоровых лиц. В то же время, концентрация средномолекулярных ЦИК в крови пациентов подгруппы А в относительных цифрах несколько увеличилась, оставаясь достоверно выше нормы в 1,3 раза, и выше, чем в подгруппе Б – в 1,2 раза ($p < 0,05$).

Позитивными были сдвиги в содержании мелкомолекулярных ЦИК в крови больных подгруппы Б, которое уменьшилось в 2,2 раза ($p < 0,01$) от исходных в абсолютных цифрах до значений верхней границы нормы, в то время, как в

подгруппе А – только в 1,5 раза ($p < 0,05$) и стало достоверно ниже, чем в подгруппе А в 1,5 раза ($p < 0,05$). В относительном исчислении концентрация мелкомолекулярных ЦИК несколько увеличилась и осталась выше нормы в 1,6 раза ($p < 0,05$) и несколько выше, чем в подгруппе А. Такие изменения в составе ЦИК в крови пациентов подгруппы Б мы связывали с противовоспалительным и антиоксидантным действием препаратов комплексной терапии.

Таким образом, у пациентов обеих подгрупп была выявлена позитивная динамика снижения в крови общих ЦИК и всех их фракций, наиболее выраженная в подгруппе Б, получавшей комплексное лечение. Наряду со снижением количества крупномолекулярных ЦИК, среднемолекулярные ЦИК в относительном исчислении и мелкомолекулярные – в абсолютном – достигли референтной нормы, что не было отмечено у пациентов подгруппы А, которые получали только базисные средства терапии.

5.4. Влияние комплексной терапии на состояние эйкозаноидов в сыворотке крови и моче исследованных больных

У пациентов подгруппы Б после комплексного лечения уровень LTB_4 в крови опустился в 2,9 раза от исходного (см. табл. 5.5),

Таблица 5.5

Содержание LTB_4 у больных исследованных подгрупп на фоне лечения ($M \pm m$)

Показатель, пг/мл	Показатель здоровых лиц (n=32)	Подгруппа А (n=35)	Подгруппа Б (n=32)
		До лечения после лечения	До лечения после лечения
Сыворотка крови	$345,3 \pm 37,6$	$8748,4 \pm 462,3^*$ $4046,1 \pm 365,2^{*\circ}$	$8729,8 \pm 459,5^*$ $2978,3 \pm 349,7^{\Delta\circ}$
моча	$57,6 \pm 3,9$	$140,5 \pm 12,9^*$ $387,4 \pm 36,9^{*\circ}$	$142,8 \pm 13,1^*$ $563,9 \pm 29,4^{\Delta\circ}$

Примечания: 1. * – $p < 0,001$ при сравнении с показателями здоровых лиц; 2. Δ – $p < 0,01$ при сравнении показателей подгрупп А и Б; 3. $\circ$ – $p < 0,01$ при сравнении показателей до и после лечения.

однако, продолжил превышать норму в 8,6 раз ($p < 0,001$), но был ниже, чем в подгруппе А, в 1,4 раза ($p < 0,05$).

Сравнительную динамику LTB_4 в крови больных подгрупп А и Б демонстрирует рис. 5.7.

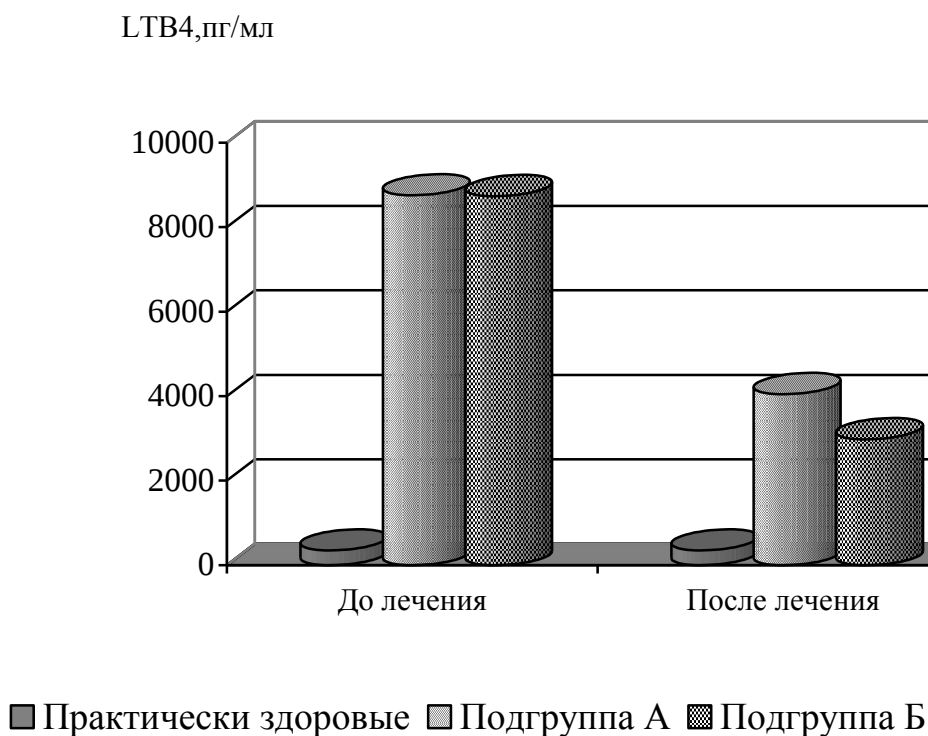


Рис. 5.7. Динамика содержания LTB_4 в крови больных подгрупп А и Б на фоне дифференцированной терапии

В моче пациентов подгруппы Б содержание LTB_4 возросло от начального в 3,9 раза до $(563,9 \pm 29,4)$ пг/мл, стало выше, чем в подгруппе А, в 1,5 раза ($p < 0,05$), однако, продолжило превышать норму в 9,8 раза ($p < 0,001$).

Сильная негативная корреляционная связь ($r = -0,812$, $p < 0,05$) между содержанием LTB_4 в сыворотке крови и значениями $ОФВ_1$ больных подгруппы А, которая была до лечения, после лечения с применением базисных средств стала средней силы отрицательной ($r = -0,681$, $p < 0,05$) и слабой положительной – у лиц подгруппы Б ($r = 0,375$, $p < 0,05$). Изменение направленности корреляционной связи у пациентов подгруппы Б мы связывали с более выраженным ослаб-

лением воспалительного процесса после комплексного лечения у пациентов подгруппы Б, в отличие от пациентов подгруппы А.

Концентрация ТхВ₂ у больных подгруппы Б также претерпела более существенную позитивную динамику, чем у пациентов подгруппы А (см. табл. 5.6).

Таблица 5.6

**Содержание ТхВ₂ у больных исследованных подгрупп
на фоне лечения ($M \pm m$)**

Показатель, пг/мл	Показатель здоровых лиц (n=32)	Подгруппа А (n=35)	Подгруппа Б (n=32)
		<u>До лечения</u> после лечения	<u>До лечения</u> после лечения
Сыворотка крови	241,7 ± 32,5	<u>2858,4 ± 118,2*</u> 2024,3 ± 119,5* [°]	<u>2842,6 ± 121,4*</u> 1638,5 ± 122,7* ^{Δ°}
моча	168,3 ± 11,2	<u>539,6 ± 33,7*</u> 787,4 ± 36,9* [°]	<u>542,8 ± 33,1*</u> 969,6 ± 32,8* ^{Δ°}

Примечания: 1. * – $p < 0,001$ при сравнении с показателями здоровых лиц;
2. ^Δ – $p < 0,05$ при сравнении показателей подгрупп А и Б; 3. [°] – $p < 0,01$ при сравнении показателей в подгруппах до и после лечения.

Как представлено в таблице 5.6, содержание ТхВ₂ у больных подгруппы Б на фоне комплексного лечения достоверно снизилось в 1,7 раза ($p < 0,05$) от начального и стало ниже, чем в подгруппе А в 1,2 раза ($p < 0,05$), однако, продолжило быть выше, чем у здоровых, в 6,8 раза ($p < 0,001$).

Изменения содержания ТхВ₂ в крови больных подгруппы Б в сравнении с подгруппой А представлены на рис. 5.8.

В моче больных подгруппы Б концентрация ТхВ₂ при применении лечения с добавлением L-аргинина и пентоксифиллина пролонгированного достоверно возросла в 1,8 раза от исходной, стала выше аналогичной в подгруппе А, в 1,2 раза ($p < 0,05$) и выше, чем у здоровых, в 5,8 раза ($p < 0,001$).

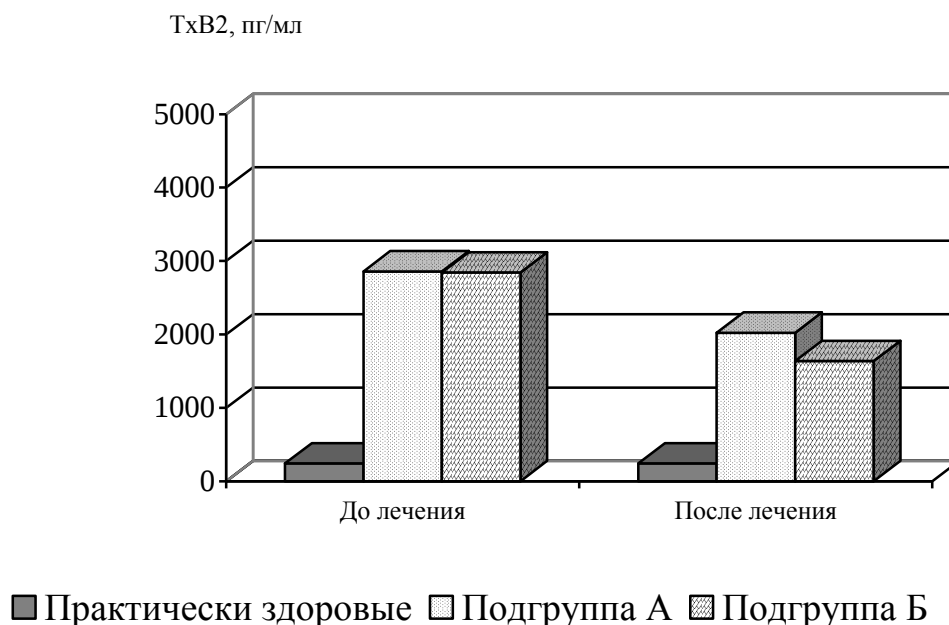


Рис. 5.8. Сравнительная динамика концентрации TxB_2 в крови больных исследованных подгрупп на фоне дифференцированной терапии.

Средней силы позитивная корреляционная связь между содержанием TxB_2 та LTB_4 у пациентов подгрупп А и Б, которая выявлялась в начале лечения соответственно ($r = +0,626$; $p < 0,05$), и становилась более слабой после завершения курса стационарного лечения у больных подгруппы А ($r = +0,375$; $p < 0,05$), у лиц подгруппы Б сменила свою направленность и стала слабой негативной ($r = +0,317$; $p < 0,05$).

Сильная позитивная корреляционная зависимость между содержанием СРБ и уровнем LTB_4 в крови пациентов подгрупп А и Б, которая существовала до лечения соответственно ($r = +0,731$; $p < 0,05$) и ($r = +0,729$; $p < 0,05$), ослабевала после лечения, не меняя своей направленности, более значимо у лиц подгруппы Б ($r = +0,494$; $p < 0,05$), чем в подгруппе А ($r = +0,583$; $p < 0,05$).

Таким образом, комплексное лечение с дополнением базисных средств ведения обострения ХОБЛ препаратами L-аргинина и пентоксифиллина пролонгированного способствовало более существенному снижению в крови концентрации LTB_4 и TxB_2 , что свидетельствовало о более значимом снижении выраженности системного воспаления у пациентов подгруппы Б, чем в подгруппе А.

5.5. Влияние комплексного лечения на состояние морфологии и функции цитологических показателей

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 %. После курса лечения в стационаре у пациентов I группы сравнения значения MCV остались выше референтных, в среднем, на 4,1 % и составляли $(89,1 \pm 1,2)$ fL. У больных II группы сравнения показатель MCV не изменился и остался на уровне $(86,9 \pm 1,3)$ fL.

Сохранившиеся повышенными значения MCV создавали предпосылки к сладжу эритроцитов в микроциркуляторном русле и к ухудшению микрореологических свойств крови [22, 60].

Определение состояния спонтанной и АДФ-индуцированной АСТр выявило, что у пациентов II группы сравнения все показатели АСТр не изменились и соответствовали показателям здоровых лиц.

Показатель спонтанной агрегации СПсп у пациентов I группы сравнения в период обострения ХОБЛ составил $(1,1 \pm 0,4)$ усл. ед., что было меньше таковой у пациентов подгруппы А $(6,5 \pm 2,1)$ усл. ед. почти в 6 раз ($p < 0,001$) при таковом у практически здоровых лиц $(1,2 \pm 0,6)$ усл. ед. Величина показателя АДФ-индуцированной агрегации СПадф равнялась $(48,9 \pm 5,5)$ усл. ед. и была меньше таковой в подгруппе А – $(75,3 \pm 5,8)$ усл. ед. в 1,5 раза ($p < 0,05$) при надлежащих значениях $(35,0 \pm 6,2)$ усл. ед. Максимальный наклон кривой среднего радиуса спонтанной агрегации у пациентов I группы сравнения СРМНсп составил $(0,27 \pm 0,04)$ усл. ед. был достоверно ниже аналогичного у больных подгруппы А $(1,8 \pm 0,6)$ ед./мин. в среднем, в 6,7 раза ($p < 0,001$) при референтной норме $(0,3 \pm 0,1)$ ед./мин. Уровень максимального наклона кривой среднего радиуса АДФ-индуцированной агрегации СРМНадф достигал у пациентов I группы сравнения $(12,9 \pm 2,5)$ ед./мин. при норме $(14,3 \pm 1,5)$ ед./мин, но был ниже таковой у больных подгруппы А $(26,6 \pm 3,4)$ ед./мин. в 2,0 раза ($p < 0,05$). Значение времени максимальной агрегации по кривой среднего радиуса – СРt у пациентов I группы сравнения были равными $(72,8 \pm 6,3)$ с, что было меньше соответствующего у

больных подгруппы А ($87,1 \pm 7,5$) с в 1,2 раза при таковых у практически здоровых лиц ($67,8 \pm 3,6$) с. Степень дезагрегации СРДА у пациентов с обострением ХОБЛ (I группы сравнения) была достоверно сниженной до ($32,8 \pm 2,4$), но выше его значения у больных подгруппы А ($26,8 \pm 2,7$) % в 1,2 раза ($p < 0,05$) или в 1,4 раза меньше референтной нормы ($38,4 \pm 2,3$ %) (табл. 4.5).

Между показателями содержания TxB_2 и значениями СРДА у больных подгруппы А до лечения выявлялась средней силы корреляционная связь ($r = -0,659$, $p < 0,05$) и слабая – у лиц I группы сравнения ($r = -0,347$, $p < 0,05$).

Исследование функции тромбоцитов показало, что у пациентов подгруппы Б в конце курса комплексного лечения все исследованные показатели АСТр снизились более значительно, чем в подгруппе А, что, очевидно, связано с введением в терапию пентоксифиллина пролонгированного (табл. 5.7). Так, величина СПсп у больных подгруппы Б снизилась в 2,4 раза ($p < 0,05$) от исходной, в то время как в подгруппе А – в 1,4 раза ($p < 0,05$). Однако, в обеих подгруппах этот показатель АСТр остался достоверно выше, чем у практически здоровых лиц в 2,3 раза, но ниже, чем в подгруппе А – в 1,7 раза ($p < 0,05$).

Таблица 5.7

**Состояние агрегационной способности тромбоцитов у больных
исследованных подгрупп на фоне лечения ($M \pm m$)**

Показатель	Показатель здоровых лиц ($n = 32$)	Подгруппа А ($n = 35$) До/после лечения	Подгруппа Б ($n = 32$) До/после лечения
СПсп (усл. ед.)	$1,2 \pm 0,6$	$6,5 \pm 2,1^*$ $4,7 \pm 1,3^{*)}$	$6,4 \pm 2,2^*$ $2,7 \pm 1,3^{*)\Delta}$
СПадф (усл. ед.)	$35,0 \pm 6,2$	$75,3 \pm 5,8^*$ $51,3 \pm 4,8^{*)}$	$75,1 \pm 5,7^*$ $40,5 \pm 3,6^{\Delta}$
СПМНсп (усл. ед.)	$0,3 \pm 0,1$	$1,8 \pm 0,6^*$ $1,4 \pm 0,3^*$	$1,8 \pm 0,4^* \Delta$ $0,9 \pm 0,3^* \Delta$
СПМНадф (усл. ед.)	$14,3 \pm 1,5$	$26,6 \pm 3,4^*$ $20,4 \pm 2,9^*$	$26,6 \pm 3,4^*$ $16,7 \pm 1,4^{\Delta}$

CRt (с)	67,8±3,6	87,1±7,5* 78,4±4,8*	87,1±7,5* 69,2±3,4) ^Δ
СРДА (%)	38,4±2,3	26,8±2,7* 30,8±2,3*	26,8±2,7* 37,4±2,6*) ^Δ

Примечания: 1.* – $p < 0,05$ при сравнении с показателями здоровых лиц; 2. ^Δ – $p < 0,05$ при сравнении показателей до и после лечения; 3. ^Δ – $p < 0,05$ при сравнении показателей между группами.

Значения СПадф пациентов подгруппы Б уменьшились в 1,9 раза от начальной, и достигли верхних значений нормы, но остались выше аналогичных в подгруппе А в 1,3 раза ($p < 0,05$). Показатель СПМНсп пациентов подгруппы Б снизился вдвое от исходного, но продолжил превышать норму в 3 раза и стал меньше таковых значений у больных подгруппы А, которые получали только базисные средства, в 1,6 раза ($p < 0,05$). Уровень СПМНадф исследованных подгруппы Б снизился от такового в начале лечения в 1,6 раза ($p < 0,05$) и достиг верхней границы нормы, будучи ниже, чем у больных подгруппы А, в 1,2 раза ($p < 0,05$).

Скорость CRt больных подгруппы Б снизилась от исходной в 1,3 раза ($p < 0,05$), достигла верхней границы аналогичной практически здоровых лиц и стала меньше, чем у пациентов подгруппы А, в 1,1раза.

При этом СРДА у лиц подгруппы Б возросла в 1,4 раза, достигла значений референтной нормы, оставаясь выше, чем в подгруппе А, в 1,2 раза.

Отрицательная корреляционная зависимость, которая была в наличии между показателями содержания ТхВ₂ и значениями СРДА у больных подгруппы А, несколько ослабела ($r = -0,528$, $p < 0,05$) и стала слабой негативной у пациентов подгруппы Б ($r = -0,316$, $p < 0,05$), что свидетельствовало о позитивном эффекте лечения с дополнением пентоксифиллина пролонгированного на показатели АСТр у пациентов с обострением ХОБЛ.

Следовательно, в период обострения ХОБЛ, сочетанной с ОА, отмечено повышение АСТр со снижением показателей, отражающих процессы дезагрега-

ции наряду с увеличением значений MCV, гораздо более значимым у больных с указанной коморбидностью. Базисные средства лечения не оказывали существенного влияния ни на состояние АСТр у таких пациентов, ни на нормализацию MCV. В то же время лечение с дополнением базисных средств препаратами L-аргинина и пентоксифиллина пролонгированного оказало позитивное влияние как на спонтанную, так и на АДФ-индуцированную АСТр, что снижало вероятность развития агрегации тромбоцитов и микротромбоза у пациентов с ХОБЛ, сочетанной с ОА.

Таким образом, у больных с сочетанием ХОБЛ и ОА в период обострения ХОБЛ наблюдалось повышение спонтанной и АДФ-индуцированной агрегационной способности тромбоцитов, которое может служить предпосылкой формирования гиперагрегационного синдрома у этих пациентов. Применение комплексного лечения с введением дополнительно к базисным препаратам L-аргинина и пентоксифиллина пролонгированного способствовало улучшению показателей спонтанной и нормализации АДФ-индуцированной АСТр.

5.6. Влияние комплексного лечения на состояние метаболитов оксида азота у пациентов с ХОБЛ, сочетанной с ОА

У больных подгруппы Б с целью изучения влияния терапии с добавлением к базисным средствам препаратов L-аргинина и пентоксифиллина пролонгированного определяли содержание NO_x в сыворотке крови и KBVV и сравнивали полученные результаты с аналогичными у пациентов подгруппы А (табл. 5.8).

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 % ($p < 0,05$) – см. рис. 5.9

В KBVV 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 выра-

женности у них локального нитрозивного стресса, чем в подгруппе А (см. рис. 5.10).

Таблица 5.8

Содержание метаболитов оксида азота у исследованных лиц ($M \pm m$)

Показатель NO_x , мкмоль/л	Показатель здоровых лиц (n=32)	Подгруппы больных	
		Подгруппа А (n=35) до/после лечения	Подгруппа Б (n=32) до/после лечения
Сыворотка крови	$4,39 \pm 0,10$	$4,92 \pm 0,17^*$ $4,72 \pm 0,23$	$4,90 \pm 0,19^*$ $4,32 \pm 0,27^\Delta$
КВВВ	$5,13 \pm 0,31$	$14,29 \pm 1,62^*$ $11,53 \pm 1,29^*$	$14,31 \pm 1,59^*$ $7,48 \pm 1,24^{*\Delta}$

Примечания: 1.* – $p < 0,05$ при сравнении показателей со здоровыми лицами; 2. __ – $p < 0,05$ при сравнении показателей до и после лечения; 3. $^\Delta$ – $p < 0,05$ при сравнении показателей между подгруппами.

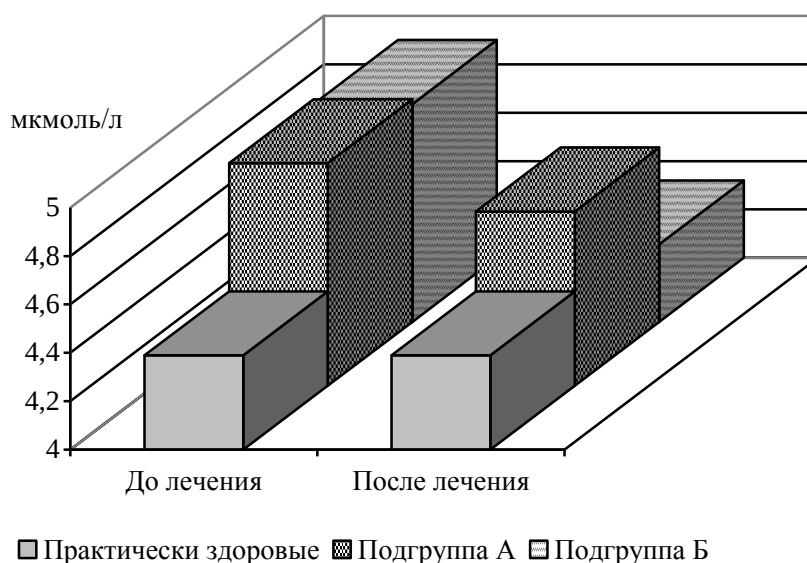


Рис. 5.9. Сравнительная динамика содержания NO_x в крови больных подгрупп А и Б на фоне терапии.

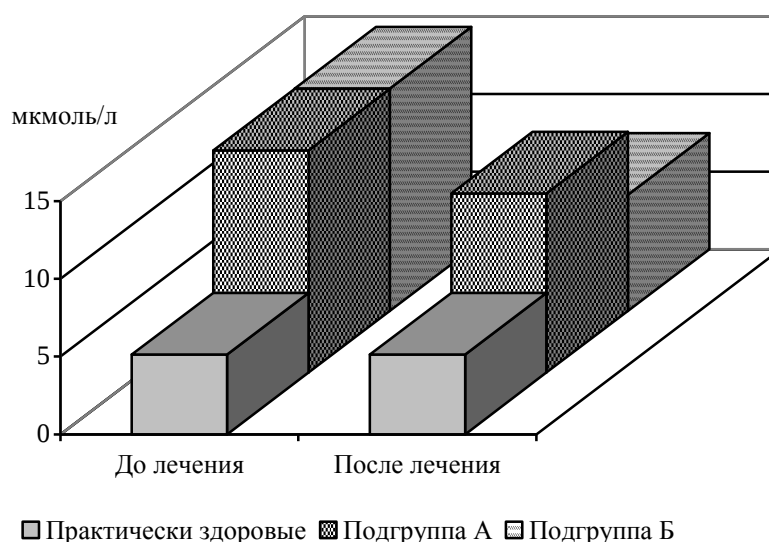


Рис. 5.10. Сравнительная динамика содержания NO_x в KBVV больных подгрупп А и Б на фоне терапии.

Описанные выше изменения произошли на фоне изменения структуры ЛН у пациентов исследованных подгрупп – в подгруппе Б ЛН I степени по данным спирограммы перед выпиской из стационара была зарегистрирована у 12 человек (37,5 %), 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 больных подгруппы А и ОФВ_1 ($r = -0,332$, $p < 0,05$), которая имела место в начале лечения, к выписке из стационара ослабела ($r = -0,304$, $p < 0,05$), а у больных подгруппы Б – исчезла. Средней силы негативная корреляционная зависимость между значениями NO_x в KBVV больных подгруппы А и ОФВ_1 ($r = -0,627$, $p < 0,05$) в начале наблюдения также становилась слабой ($r = -0,418$, $p < 0,05$), а у больных подгруппы Б – еще более слабой ($r = -0,343$, $p < 0,05$). У пациентов подгруппы Б появлялась положительная корреляционная связь между показателями NO_x в сыворотке крови и KBVV ($r = +0,351$, $p < 0,05$), которой не выявлялось у пациентов подгруппы А ни до, ни после курса терапии обострения ХОБЛ. Очевидно, у пациентов подгруппы Б на фоне комплексного лечения с добавлением к базисным

средствам препаратов L-аргинина и пентоксифиллина пролонгированного восстановления баланс между содержанием NO_x в сыворотке крови и KBVV.

Влияние комплексного лечения на клинические и патогенетические показатели больных подгруппы Б демонстрирует следующий клинический пример.

Больной Т., мужчина, 57 лет, работает мастером по ремонту электротехники, находился в стационарном отделении городской больницы № 1 с 12.12.12 – 21.12.12 г. (История болезни № 3936).

При поступлении в стационар жаловался на повышение температуры до $37,9^\circ\text{C}$, одышку при незначительной физической нагрузке, кашель с отделением вязкой мокроты желтого цвета, для откашливания которой нужно сделать 8-9 кашлевых толчков, слабость, поверхностный сон, тяжелые сновидения, неустойчивость настроения, раздражительность, тревожность, боли в коленных суставах ночью при засыпании ноющего характера, «стартовые» боли утром при вставании с кровати, небольшую скованность – до 10-15 минут по утрам, после длительного сидения или стояния, физической нагрузки.

Кашляет в течение 8 лет с отделением слизисто-гнойной, периодически серой мокроты. Кашель появлялся сначала по утрам, а затем стал беспокоить в течение всего дня в последние 1-2 года. Одышка появилась в течение последних 5-ти лет, имеет тенденцию к нарастанию. При обращении к врачу 5 лет назад по поводу одышки после обследования был выставлен диагноз ХОЗЛ II стадии, рекомендовано использование фенотерола в сочетании с ипратропием (препарат «Беродуал») при возникновении одышки. Использовал ингалятор 3-4 раза в день. Коленные суставы беспокоят в течение последних 3-х лет – боли при приседании, сидении в вынужденном положении по время работы, при ходьбе, утром при вставании с кровати – необходимость «расходиться» в течение 5-7 минут из-за скованности и болей, которые постепенно уменьшают свою интенсивность, «хруст» в суставах при начале движения. Обращался к ревматологу по месту жительства, выставлен диагноз: «Остеоартроз коленных суставов, фаза ремиссии, рентген-стадия I, нарушение функции суставов I ст.». Ухудшение в течение последних 3-х дней, связывает с накануне перенесенной острой респираторной

вирусной инфекцией в виде усиления одышки, необходимости чаще (до 5-7 раз в день) пользоваться ингалятором, увеличения количества и гнойности выделяемой мокроты, слабости, потливости, повышения температуры в течение последних двух дней.

Курит с 25 лет 1 пачку сигарет в день.

При осмотре: состояние средней тяжести. Кожа повышенной потливости, горячая на ощупь. Температура тела 38,1°C. Грудная клетка цилиндрической формы, расположение ребер горизонтальное, при пальпации не болит, ригидна. Голосовое дрожание ослаблено с обеих сторон. При перкуссии над легкими определялся коробочный перкуторный звук. При аускультации выслушивались жесткое дыхание, над всей поверхностью легких – рассеянные сухие свистящие хрипы, частота дыхательных движений – 22 в 1 минуту. Границы относительной сердечной тупости не смещены. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, артериальное давление – 125/80 мм рт. ст., пульс – 106 в минуту, полный, не напряжен. Живот при пальпации мягкий, не болит. Размеры печени по Курлову: 10-8-6. Коленные суставы внешне не изменены, кожная температура над ними не повышена. Объем движений в коленных суставах сохранен.

Анализ крови: гемоглобин – 156 г/л, эритроциты – $5,1 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $11,2 \times 10^9$ /л, палочкоядерные – 7 %, сегментоядерные – 68 %, эозинофилы – 3 %, моноциты – 9 %, лимфоциты – 13 %, тромбоциты – 215×10^9 /л, скорость оседания эритроцитов – 19 мм/час. Общий белок – 73,4 г/л, альбумины – 57 %, глобулины – 43 %, альбумин/глобулиновый коэффициент – 1,33, глюкоза сыворотки крови – 5,1 ммоль/л, билирубин общий – 13,2 мкмоль/л, непрямой – 9,62 мкмоль/л, прямой – 3,58 мкмоль/л. IgE – 13,0 МЕ/мл, IgA=1,3 г/л, IgM=0,7 г/л, IgG=17,1 г/л, CD3+= $0,95 \times 10^9$ /л (52%), CD4+= $0,66 \times 10^9$ /л (35%), CD8+= $0,44 \times 10^9$ /л (25%), CD4/CD8=1,50; CD22+= $0,43 \times 10^9$ /л (24%); ЦИК общ=3,92 г/л, крупномолекулярные – 0,98 г/л, среднемолекулярные=1,69 г/л, мелкомолекулярные=1,25 г/л, LTB₄=8538,1 пг/мл, TxB₂=2546,9 пг/мл, NO_x сыворотки крови – 6,9 мкмоль/л, NO_x KBVV – 17,3 мкмоль/л, MCV – 92,8 fL. Анализ мочи: удельный вес – 1014, белок – нет, глюкозы – нет, эпителиальные клетки – 2-3 в поле зрения, лейкоци-

ты – 1-2 в поле зрения, эритроциты – 0-1 в поле зрения измененные, соли – ураты в большом количестве, в моче $LTB_4=312,9$ пг/мл, $TxB_2=358,4$ пг/мл. Анализ кала – яиц гельминтов нет.

Анализ мокроты: цвет – желтый, консистенция – вязкая, характер – гнойный, микроскопия – эпителий бронхов много, местами метаплазированный, альвеолярные макрофаги – до 0-2 в поле зрения, лейкоциты – до 40-60 в поле зрения. При посеве мокроты отмечен рост *Str. viridans* в титре 1×10^3 , *Staf. aureus* в титре 1×10^2 . Показатели спирограммы: ЖЕЛ – 58 %, ФЖЕЛ – (3,12 л) 59 %, ОФВ₁ – (2,16 л/с) 56 %, ОФВ₁/ФЖЕЛ – 69,2 %; МОС25-75% – 41%, МОС25% – 42%, МОС50% – 47%, МОС75% – 56 %, что свидетельствовало о нарушении функции внешнего дыхания по смешанному типу. Проба с бронхолитиком – отрицательная, прироста ОФВ₁ нет. $SpO_2=94\%$. Электрокардиограмма: ритм синусовый, правильный, электрическая ось сердца расположена нормально, частота сердечных сокращений – 89 в 1 мин. Рентгенограмма органов грудной клетки – признаки очагового пневмосклероза. Рентгенограмма правого коленного сустава – незначительный краевой остеосклероз, признаки остеопороза костей голени, заостренность мыщелков большеберцовой кости. УЗИ коленных суставов – незначительное сужение суставной щели правого и левого коленных суставов, СПсп=0,9 %, СПадф=66 %, СПМНадф=81,0 %/мин; СРМНсп=1,1 ед/мин; СРМНадф=23 ед/мин; СРt=64с; СРДА=47 %.

Фибробронхоскопическое исследование – слизистая оболочка бронхов гиперемирована, в просвете содержит незначительное количество вязкого гнойного секрета. Заключение: диффузный гнойный эндобронхит, санация.

Индекс курения – 32 пачка-лет. Тест с 6-минутной ходьбой = 289,2 м, шкала mMRC=1 балл, САТ-тест 8 баллов. Результат ВАШ при ходьбе 3,6 см, в покое – 0,9 см. Результат опросника WOMAC=302 балла, тест Лекена – 6 баллов. Диагноз: ХОБЛ, II стадия, фаза инфекционного обострения. Очаговый пневмосклероз, ЛН II ст. Соп. диагноз: Первичный остеоартроз коленных суставов, I стадия, фаза нестойкой ремиссии, нарушение функции суставов I ст.

Невролог: Астено-невротический синдром соматогенно обусловленный, с тревожно-ипохондрическими включениями. Рекомендован афобазол по 10 мг 3 раза в день в течение 2-х недель с последующим постепенным уменьшением дозировки.

Лечение: отказ от курения, цефтриаксон по 1,0 г в/м (кожная проба отриц.), дексаметазон в/в кап по 4 мг, лазолван в/в, ингаляции фликсотид 1 мг 2 раза в сутки через небулайзер, «Декасан» 3,0 мл через небулайзер, мукалтин 1т. 3 раза в сутки, ингаляции «Беродуала», «Тивортин» по 100 мл внутривенно капельно ежедневно 1 раз в день, «Агапурин-ретард» 1 таб. 400 мг в день, принимает мелоксикам по 1 таб. 7,5 мг при болях в суставах, афобазол по 10 мг 1 таб. 3 раза в день.

После лечения у больного уменьшились проявления респираторного синдрома: уменьшилась одышка, стал редким кашель, мокрота стала слизистой, иногда слизисто-гнойной, стал выделять до 15-20 мл в день, продолжал пользоваться «Беродуалом» 2-3 раза в сутки, одышка беспокоила при физической нагрузке – ходьба по лестнице, имел место менее выраженный астено-невротический синдром: улучшилось засыпание, уменьшилась раздражительность и перестала беспокоить тревожность.

При осмотре: общее состояние удовлетворительное. Температура тела 36,5°C. Грудная клетка цилиндрической формы, расположение ребер горизонтальное, при пальпации не болит, ригидна. Голосовое дрожание ослаблено с обеих сторон. При перкуссии над легкими определялся коробочный перкуторный звук. При аускультации выслушивались жесткое дыхание, над всей поверхностью легких – единичные сухие свистящие хрипы, частота дыхательных движений – 17 в 1 минуту. Границы относительной сердечной тупости не смещены. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, артериальное давление – 120/80 мм рт. ст., пульс=частоте сердечных сокращений – 72 в минуту, полный, не напряжен. Живот при пальпации мягкий, не болит. Размеры печени по Курлову: 9-8-7. Коленные суставы внешне не изменены, кожная температура над ними не повышена. Объем движений в коленных суставах сохранен.

У больного отмечались следующие лабораторные и инструментальные показатели:

Анализ крови: гемоглобин – 161 г/л, эритроциты – $5,3 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $6,4 \times 10^9$ /л, палочкоядерные – 2 %, сегментоядерные – 69 %, эозинофилы – 2 %, моноциты – 2 %, лимфоциты – 25 %, тромбоциты – 259×10^9 /л, скорость оседания эритроцитов – 12 мм/час. Общий белок – 72,4 г/л, альбумины – 58 %, глобулины – 42 %, альбумин/глобулиновый коэффициент – 1,38, глюкоза сыворотки крови – 5,1 ммоль/л, билирубин общий – 18,1 мкмоль /л, непрямой – 11,2 мкмоль/л, прямой – 6,9 мкмоль/л. IgA=1,4 г/л, IgM=0,8 г/л, IgG=12,4 г/л, CD3+= $1,105 \times 10^9$ /л (61%), CD4+= $0,50 \times 10^9$ /л (27%), CD8+= $0,43 \times 10^9$ /л (24%), CD4/ CD8=1,16; CD22+= $0,43 \times 10^9$ /л (22%); ЦИК общ=2,59 г/л, крупномолекулярные – 1,23 г/л, среднемолекулярные=0,98 г/л, мелкомолекулярные=0,38 г/л, LTB₄=4685,3 пг/мл, TxV₂=1,946 пг/мл, NO_x сыворотки крови – 4,73 мкмоль/л, NO_x KBVB – 9,2 мкмоль/л, MCV – 89,2 fL. Анализ мочи: удельный вес – 1011, белок – нет, глюкозы – нет, эпителиальные клетки – 2-3 в поле зрения, лейкоциты – 5-6 в поле зрения, эритроциты – нет, соли – ураты, в моче LTB₄=689,2 пг/мл, TxV₂=712,8 пг/мл. Анализ кала – яиц гельминтов нет.

Анализ мокроты: цвет – бело-серый, консистенция – вязкая, характер – слизисто-гнойный, микроскопия – эпителий бронхов немного, местами метаплазированный, альвеолярные макрофаги – до 4-5 в поле зрения, лейкоциты – 15-35 в поле зрения. Показатели спирограммы: ЖЕЛ – 62 %, ФЖЕЛ– (3,26л) 63 %, ОФВ₁ – (2,26 л/с) 55 %, ОФВ₁/ФЖЕЛ – 69,3 %; МОС25-75% – 47%, МОС25% – 46%, МОС50% – 49%, МОС75% – 59 %, что свидетельствовало о нарушении функции внешнего дыхания по смешанному типу. Проба с бронхолитиком отрицательная. SpO₂=96%. Электрокардиограмма: ритм синусовый, правильный, электрическая ось сердца расположена горизонтально, частота сердечных сокращений – 72 в 1 мин. Нарушение процессов реполяризации в левом желудочке. СПсп=0,6%, СПадф=58%, СПМНадф = 68,0 %/мин; СРМНсп=0,4 ед/мин; СРМНадф=13 ед/мин; СРt=49 с; СРДА=35 %.

Тест с 6-минутной ходьбой= 326 м, шкала mMRC=1 балл, САТ-тест 8 баллов. Результат ВАШ при ходьбе 1,8 см, в покое – 0,7 см. Результат шкалы WOMAC=226 баллов.

Закл. диагноз: ХОБЛ, II стадия (GOLD II), фаза инфекционного обострения. Очаговый пневмосклероз, ЛН II ст. Соп. диагноз: Первичный остеоартроз коленных суставов, I рентгенологическая стадия, фаза нестойкой ремиссии, нарушение функции суставов I ст. Астено-невротический синдром соматогенно обусловленный, с тревожно-ипохондрическими включениями.

Приведенный клинический пример демонстрирует, что у больных с сочетанием ХОБЛ и ОА при применении комплексной терапии обострения ХОБЛ у больного было достигнуто улучшение клинического состояния, более значительное, чем у пациентов подгруппы А, но при выписке при достижении стабильного состояния и более значительном улучшении клинических, лабораторных и инструментальных показателей, тем не менее, не было достигнуто полной клинической и лабораторной ремиссии ХОБЛ, что создавало предпосылки для нестабильности ремиссии и возможности наступления следующего обострения через короткий срок при потенциальном воздействии факторов риска.

Таким образом, комплексное лечение с добавлением к базисным средствам препаратов L-аргинина и пентоксифиллина пролонгированного способствовало более полному клиническому восстановлению пациентов с обострением ХОБЛ в ассоциации с ОА. Однако, несмотря на более значимое, чем в подгруппе А, увеличение показателей клеточного иммунитета и изменения в позитивную сторону значений средне- и низкомолекулярных фракций ЦИК, снижение уровня эйкозаноидов с провоспалительным и проагрегантным действием, частичное восстановление показателей спонтанной и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, уменьшение MCV, нормализацию уровня NO_x в сыворотке крови и уменьшение их в KBVB, у больных этой подгруппы сохранялись вторичное иммунодефицитное состояние, локальный нитрозивный стресс, которые свидетельствовали о нестабильности клинической ремиссии и высокой вероятности

обострений. Для иммунокоррекции пациентам подгруппы Б был назначен на амбулаторном этапе препарат глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП).

РАЗДЕЛ 6

ВЛИЯНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ГЛЮКОЗАМИНИЛМУРАМИЛДИПЕПТИДА НА СОСТОЯНИЕ ОСНОВНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ, СОЧЕТАННОЙ С СТЕОАРТРОЗОМ

6.1. Влияние медицинской реабилитации на клинические показатели больных ХОБЛ, сочетанной с ОА

У больных ХОБЛ, сочетанной с ОА, получавших комплексное лечение обострения ХОБЛ (подгруппа Б), при выписке из стационара сохранялось вторичное иммунодефицитное состояние. С целью медицинской иммунореабилитации на амбулаторном этапе этим больным был назначен иммуностропный препарат глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП) в течение 10 дней утром натощак по 1 таб. (1мг) 2 раза в день.

Через 1 месяц после выписки из стационара слабость, утомляемость и потливость сохранялись у 8 больных (22,9 %) подгруппы А (против 10 – 28,6 % при выписке) и у 3 пациентов (9,4 %) подгруппы Б (против 5 – 15,6 %). 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-гнойной 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.

Частота дыхательных движений грудной клетки пациентов подгруппы Б составляла $(16,7 \pm 1,2)$ за 1 мин., подгруппы А – $(17,0 \pm 1,3)$ в 1 мин. Пульс больных подгруппы Б был равным $(78,2 \pm 3,3)$ уд. за 1 мин., подгруппы А – $(81,3 \pm 2,9)$ уд. за 1 мин. Систолическое АД у пациентов обеих подгрупп равнялось соо-

ответственно ($124,6 \pm 3,9$) мм рт. ст. и ($126,4 \pm 3,6$) мм рт. ст., диастолическое – ($84,6 \pm 4,2$) мм рт. ст. и ($82,3 \pm 4,9$) мм рт. ст.

При перкуссии продолжил иметь место коробочный перкуторный звук, при аускультации – выслушивалось жесткое дыхание, при форсированном выдохе появлялись сухие свистящие хрипы в небольшом количестве в подлопаточных пространствах, единичные жужжащие хрипы, исчезающие при покашливании.

При осмотре суставов в обеих подгруппах их изменения сохранялись.

В анализе крови пациентов подгруппы Б количество лейкоцитов достигло $(5,9 \pm 0,5) \times 10^9/\text{л}$, количество палочкоядерных нейтрофилов уменьшилось до $(2,6 \pm 0,3) \%$. У пациентов подгруппы А число лейкоцитов в крови составило $(6,6 \pm 0,4) \times 10^9/\text{л}$, палочкоядерных нейтрофильных лейкоцитов – $(4,3 \pm 0,6) \%$. Скорость оседания эритроцитов у больных подгруппы Б снизилась до $(14,7 \pm 1,9)$ мм/час, у пациентов подгруппы А – до $(16,2 \pm 2,2)$ мм/час. Уровень СРБ у больных подгруппы Б достиг $(5,8 \pm 0,6)$ мг/л, в подгруппе А $(6,3 \pm 0,4)$ мг/л. В анализе мокроты пациентов подгруппы Б уменьшилось количество нейтрофильных лейкоцитов до $(17,6 \pm 5,1)$ в поле зрения, в подгруппе А – до $(22,4 \pm 3,2)$.

У больных подгруппы Б в показателях спирограммы продолжила возрастать ЖЕЛ соответственно до $(74,2 \pm 3,9) \%$, в подгруппе А до $(70,3 \pm 4,5) \%$, ОФВ₁ – до $(61,2 \pm 3,1) \%$ и $(63,4 \pm 3,7) \%$. Структура ЛН также претерпела изменения. Так, ЛН I степени у больных подгруппы Б стала выявляться в 14 случаях (43,8 %), а в подгруппе А – в 12 случаях (34,3 %). 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. 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 %).

Оценка функционального состояния суставов у больных обеих подгрупп показала, что уровень боли по ВАШ при движениях несколько повысился (см. табл. 6.1), что, возможно, было связано с уменьшением количества принимаемых лекарств с анальгезирующим и противовоспалительным эффектом, по

сравнению с терапией обострения в обеих подгруппах, при несущественной динамике в сторону уменьшения болевого синдрома в покое.

Таблица 6.1

**Оценка функциональных изменений в суставах у больных
исследованных групп ($M \pm m$) через 1 месяц
амбулаторного наблюдения**

Показатель	Практически здоровые лица (n=32)	Подгруппа А (n=35) Перед выпиской / через месяц	Подгруппа Б (n=32) Перед выпиской / через месяц	II группа сравнения (n=36) Перед выпиской / через месяц
Тест Лекена, баллы	$1,3 \pm 0,4$	$4,7 \pm 0,53^*$ $4,4 \pm 0,61^*$	$3,8 \pm 0,3)^*$ $4,0 \pm 0,43^*$	$5,9 \pm 0,46^{*\circ}$ $5,8 \pm 0,72^*$
ВАШ боли при движении, см	$0,4 \pm 0,02$	$1,8 \pm 0,11^*$ $2,8 \pm 0,29^*$	$1,5 \pm 0,14^{*)}$ $2,0 \pm 0,27^{*)}$	$3,7 \pm 0,12^{*\circ}$ $3,6 \pm 0,34^*$
ВАШ боли в покое, см	$0,1 \pm 0,01$	$0,8 \pm 0,12^*$ $0,8 \pm 0,25^*$	$0,7 \pm 0,14^*$ $0,8 \pm 0,31^*$	$1,0 \pm 0,11^*$ $1,1 \pm 0,26$

Примечания: 1. $*$ – $p < 0,05$ при сравнении показателей больных со здоровыми лицами; 2. $)$ – $p < 0,05$ при сравнении показателей между подгруппами А и Б; 3. $\circ$ – $p < 0,05$ при сравнении показателей между подгруппой Б и II группой сравнения.

У больных подгруппы Б позитивная динамика индекса Лекена в период лечения сменилась негативной за счет возрастания интенсивности болевого синдрома при стоянии, уменьшения функциональных возможностей пациента за счет уменьшения объема получаемой противовоспалительной терапии.

Однако, результат теста Лекена у пациентов подгруппы Б был достоверно ниже, чем в подгруппе А, на 9,1 %. У больных II группы сравнения значимой динамики индекса Лекена на фоне постоянного приема лекарственных препаратов не отмечалось. Несмотря на повышение значений ВАШ при движениях у

пациентов подгруппы Б от исходного на 33,3 % ($p < 0,05$), что также связано с уменьшением объема противовоспалительной терапии, это увеличение было менее интенсивным в 1,7 раза, чем у пациентов подгруппы А, – на 55,6 % ($p < 0,05$) при незначительной динамике показателя ВАШ в покое у обследованных обеих подгрупп. У больных II группы сравнения изменения теста Лекена в течение месяца были незначительными.

По шкале WOMAC (см. табл. 6.2) у больных подгруппы Б на фоне проведения реабилитационного лечения все показатели также увеличились.

Таблица 6.2

Динамика индекса WOMAC у обследованных пациентов через 1 месяц после выписки

Шкала индекса WOMAC	Подгруппа А (n=31) Перед выпиской / через месяц	Подгруппа Б (n=29) Перед выпиской / через месяц	II группа сравнения (n=36) До / после 1 месяца наблюдения
Выраженность боли	48,63 ± 10,41* 68,24 ± 6,41	45,26 ± 9,27* 59,72 ± 4,23* ^Δ	63,21 ± 10,37 63,94 ± 8,73
Скованность	27,68 ± 6,13 29,82 ± 2,43*	21,37 ± 4,48 26,61 ± 2,91	23,29 ± 8,22 25,53 ± 2,24
Функциональная недостаточность	126,49 ± 13,86 158,46 ± 7,82*	110,57 ± 14,28* ^Δ 147,39 ± 9,13*	149,92 ± 19,63 153,28 ± 8,65
WOMAC суммарно	212,80 ± 20,33 256,52 ± 6,58	177,20 ± 11,39* ^Δ 233,72 ± 8,34*	236,42 ± 31,13 242,75 ± 11,82

Примечания: 1. * – $p < 0,05$ при сравнении показателей с II группой сравнения; 2. ^Δ – $p < 0,05$ при сравнении показателей между подгруппами А и Б.

Выраженность боли у больных подгруппы Б возросла в 1,3 раза, но при этом была несколько ниже, чем во II группе сравнения и достоверно в 1,14 раза ниже ($p < 0,05$), чем у больных подгруппы А.

Уровень скованности в суставах у пациентов подгруппы Б также несколько возрос, однако, существенно не отличался от аналогичного у больных II группы сравнения, и был на 10,8 % ниже ($p < 0,05$), чем у подгруппы А.

Показатель функциональной недостаточности у больных обеих подгрупп возрос от исходного. Тем не менее, у больных подгруппы А он не отличался от такового во II группе сравнения, а у лиц подгруппы Б был ниже, чем во II группе сравнения на 3,8 %. Указанные изменения составляющих шкалы WOMAC отразились на суммарном показателе: у больных подгруппы Б он был ниже, чем в подгруппе А на 8,9 %, существенно не отличаясь от аналогичного у больных II группы сравнения.

Тест с 6-минутной ходьбой выявил увеличение дистанции прохождения у больных подгруппы А до $(411,0 \pm 10,1)$ м или, в среднем, на 38,2 м, что было больше на 10,2 % от исходного. В то же время 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 или на 12,2 % ($p < 0,05$) больше исходного и, в среднем, на 24,1 м больше, чем в подгруппе А. Результаты теста с 6-минутной ходьбой представлены на рис. 6.1.

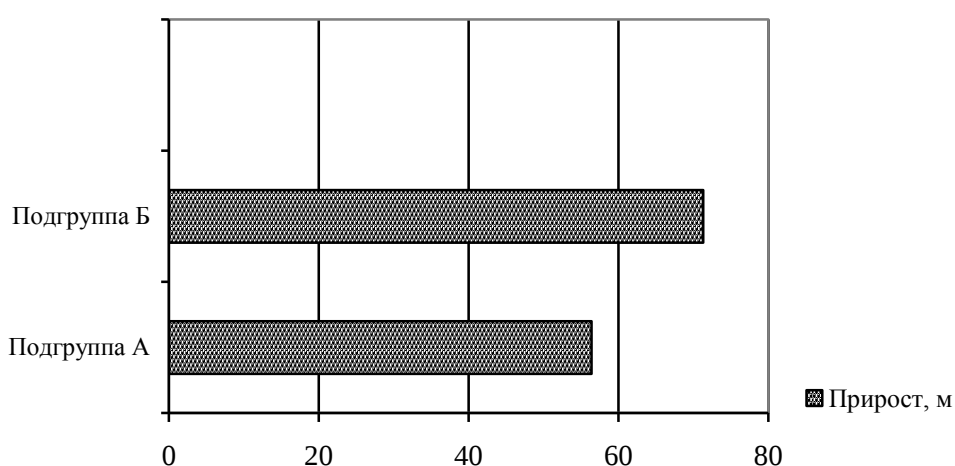


Рис. 6.1. Сравнительные результаты теста с 6-минутной ходьбой у больных подгрупп А и Б через 1 месяц на фоне проведения медицинской реабилитации.

При наблюдении в течение одного года больных подгруппы Б повторное обострение ХОБЛ было отмечено у 7 пациентов (21,9 %). При этом у больных подгруппы Б средний период после выписки из стационара до обострения составил $(16,2 \pm 0,7)$ мес., что, в среднем, на 4,5 месяца дольше, чем в подгруппе А $(11,7 \pm 0,9)$ мес., и потенциально увеличивает шансы у этих больных на большую продолжительность жизни [3].

Среди пациентов подгруппы А обострение перенесли 12 человек (34,3 %). Количество пациентов подгруппы Б, получавших медицинскую реабилитацию с применением иммуноактивного препарата ГМДП, было в 1,6 раза ($p < 0,05$) меньше, чем в подгруппе А.

Таким образом, у пациентов, получавших медицинскую реабилитацию, по сравнению с больными, которые ее не получали, отмечались более выраженные позитивные сдвиги в функциональных показателях внешнего дыхания с уменьшением количества больных с ЛН II степени в 1,2 раза и возрастанием дистанции, пройденной в тесте с 6-минутной ходьбой, в среднем, на 24,1 м больше, с меньшей степенью ограничения функции суставов по данным ВАШ боли при ходьбе, а также со снижением суммарного показателя шкалы WOMAC на 8,9 %.

6.2. Влияние медицинской реабилитации на показатели клеточного иммунитета пациентов с ХОБЛ, сочетанной с ОА

Показатели клеточного и гуморального иммунитета через 1 месяц после выписки из стационара пациентов обеих подгрупп отражены в табл. 6.3.

Как видно, у исследованных подгруппы Б, которые получали медицинскую реабилитацию с дополнением базисных средств препаратом 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, чем в подгруппе А, на 14,6 % ($p < 0,05$).

Таблица 6.3

**Показатели клеточного иммунитета у обследованных больных
подгрупп А и Б через 1 месяц после выписки ($M \pm m$)**

Показатель	Показатель здоровых лиц (n=32)	Подгруппа А (n=35) При выписке	Подгруппа А (n=35) Через 1 месяц	Подгруппа Б (n=32) При выписке	Подгруппа Б (n=32) Через 1 месяц
CD3+, 10 ⁹ /л, %	1,26 ± 0,04 68,30 ± 2,46	0,99 ± 0,06* 56,81 ± 2,23*	1,03 ± 0,11* 58,92 ± 2,34*	1,06 ± 0,09*) 59,38 ± 3,17*) [○]	1,18 ± 0,09*) [○] 66,7 ± 4,21) [○]
CD4+ 10 ⁹ /л, %	0,84 ± 0,03 45,53 ± 1,60	0,57 ± 0,05* 32,70 ± 2,36*	0,61 ± 0,09* 34,89 ± 3,16	0,65 ± 0,08*) [○] 36,41 ± 1,58*) [○]	0,76 ± 0,07*) [○] 42,95 ± 2,13
CD8+ 10 ⁹ /л, %	0,42 ± 0,02 22,77 ± 0,79	0,43 ± 0,03 24,68 ± 2,72*	0,42 ± 0,07 24,02 ± 2,43	0,44 ± 0,04 24,65 ± 2,41*	0,42 ± 0,04 23,74 ± 3,19
CD4/CD8	2,00 ± 0,05	1,32 ± 0,11*) [○]	1,45 ± 0,15*) [○]	1,48 ± 0,11*) [○]	1,81 ± 0,12*) [○]
CD22+ 10 ⁹ /л, %	0,44 ± 0,01 21,60 ± 0,80	0,46 ± 0,07 23,25 ± 1,84	0,45 ± 0,09 22,94 ± 1,47	0,45 ± 0,11 23,29 ± 1,67	0,44 ± 0,13 23,08 ± 1,69

Примечания: 1. * – $p < 0,05$ при сравнении с практически здоровыми лицами; 2. [^] – $p < 0,05$ при сравнении показателей между подгруппами А и Б; 3. [○] – $p < 0,05$ при сравнении показателей в подгруппах А и Б до и после проведения реабилитации.

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 % ($p < 0,05$).

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+ у пациентов подгруппы Б увели-

чилились на 17,9 % от исходных и достигли нижних значений нормы, а также достоверно превышали аналогичные у пациентов подгруппы А на 23,1 % ($p < 0,05$).

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. Динамика показателей клеточного иммунитета после проведения иммунокоррекции при исследовании через 1 месяц представлена на рис. 6.2.

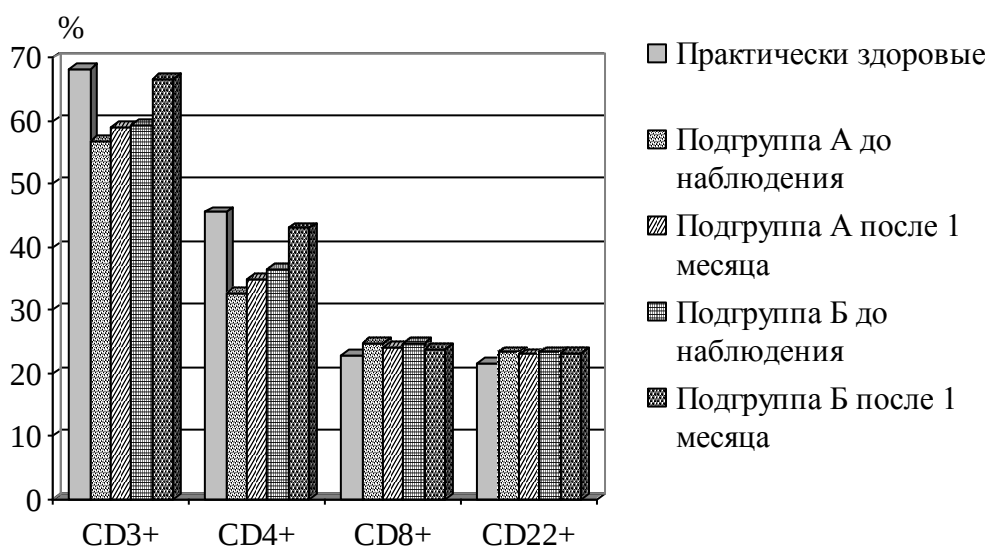


Рис. 6.2. Динамика показателей клеточного иммунитета у больных исследованных подгрупп через 1 месяц после выписки

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 начального. Однако, он остался ниже условной нормы на 9,5 %, в то же время достоверно превысил ИРИ пациентов подгруппы А на 24,8 %.

Корреляционные связи, которые имели место у пациентов в подгруппе Б между концентрацией в крови иммунокомпетентных клеток с фенотипами CD3+ и CD4+ и уровнем ОФВ1 после выписки – ($r = + 0,374$, $p < 0,05$) и ($r = + 0,329$, $p < 0,05$), укрепились до ($r = + 0,511$, $p < 0,05$) и ($r = + 0,493$, $p < 0,05$), и остались не-

изменными у больных подгруппы А ($r=+ 0,396$, $p<0,05$). У пациентов обеих подгрупп появилась корреляция значений в крови CD3+-клеток с показателем боли по ВАШ при ходьбе ($r= - 0,324$, $p < 0,05$) и ($r= - 0,306$, $p < 0,05$).

Таким образом, у пациентов с ХОБЛ, сочетанной с ОА, прошедших медицинскую реабилитацию, было отмечено возрастание общей популяции иммунокомпетентных клеток с фенотипом CD3+ и пула CD4+-лимфоцитов с нормализацией их количества в относительном исчислении, что обусловило увеличение ИРИ. Существование и направленность корреляционных связей между количеством CD3+- CD4+-лимфоцитов подтверждали значение показателей клеточного иммунитета для состояния бронхиальной проходимости и функционального состояния крупных суставов пациентов с ассоциацией ХОБЛ и ОА.

6.3. Влияние медицинской реабилитации на показатели

гуморального иммунитета больных с сочетанием ХОБЛ и ОА

Динамика показателей гуморального иммунитета на фоне проведения медицинской реабилитации с добавлением препарата ГМДП у пациентов подгруппы Б в сравнении с аналогичными показателями больных подгруппы А, которые такой реабилитации не получали, представлена в табл. 6.4.

Таблица 6.4

Показатели гуморального иммунитета у обследованных больных подгрупп А и Б через 1 месяц после выписки ($M \pm m$)

Показатель	Показатель здоровых лиц (n=32)	Подгруппа А (n=35) при выписке	Подгруппа А (n=35) через 1 месяц	Подгруппа Б (n=32) при выписке	Подгруппа Б (n=32) Через 1 месяц
Ig A, г/л	1,34±0,09	1,42 ± 0,13	1,39 ± 0,17	1,46 ± 0,15	1,40 ± 0,19
Ig M, г/л	1,62±0,08	1,39 ± 0,11*	1,45 ± 0,14*	1,42±0,11*	1,56 ± 0,16
Ig G, г/л	11,8 ± 0,4	10,48±0,62*°	10,92±0,73*°	10,73±0,44	11,24±0,58
Ig E, МЕ/мл	27,6 ± 8,2	31,4 ± 3,1	32,8 ± 3,3	29,9 ± 3,4	29,9 ± 3,4
ЦИК:					
– общ., г/л	1,80±0,03	2,97±0,23*	2,44±0,29*°	2,75±0,15*°	2,07 ± 0,28*

Продолж.табл.6.4

– крупн., г/л %	0,83±0,04 46,10±2,20	1,02±0,19* 34,34± 2,3*	0,92±0,21 37,70± 3,1* ^о	0,94±0,12* 34,18±3,1*	0,89 ± 0,08 42,99± 3,9) ^о
– средн., г/л %	0,62 ± 0,03 34,40±1,50	1,28±0,21* 43,1 ±2,7*	0,98±0,26* 40,16 ± 2,9*	0,97±0,13*) 35,27±2,4)	0,76±0,06*) ^о 36,71 ± 2,4)
–мелком., г/л %	0,45 ± 0,02 19,5 ± 1,20	0,67±0,06* 22,56 ±2,3*	0,54±0,07 22,14 ± 2,6*	0,44±0,06) 30,55±3,3*	0,42±0,05 20,30 ± 2,4

Примечания: 1.* – $p < 0,05$ при сравнении с практически здоровыми лицами; 2.) – $p < 0,05$ при сравнении показателей между подгруппами А и Б; 3.о – $p < 0,05$ при сравнении показателей в подгруппах А и Б до и после лечения.

Как видно из таблицы, существенной динамики содержания в крови IgA и IgG, которые соответствовали условной норме, у пациентов подгруппы Б на фоне проведения медицинской реабилитации через 1 месяц после выписки отмечено не было. Значительные изменения у больных подгруппы Б по сравнению с обследованными подгруппы А наблюдались в концентрации IgM, которая у пациентов подгруппы Б достигла нижней границы референтной нормы, а у пациентов подгруппы А осталась достоверно ниже нормы в 1,1 раза. Концентрация IgG у больных подгруппы А осталась ниже нормы в 1,1 раза ($p < 0,05$).

Неизменными остались значения IgE в крови пациентов обеих подгрупп.

Концентрация общего количества ЦИК в крови больных подгруппы Б через 1 месяц после выписки на фоне проведения медицинской реабилитации снизилась от исходной в 1,3 раза, но осталась достоверно выше нормы в 1,2 раза. В то же время у пациентов подгруппы А содержание в крови общего количества ЦИК снизилось в 1,2 раза, но осталось выше нормы в 1,4 раза ($p < 0,05$) – см. рис. 6.3.

Фракция крупномолекулярных ЦИК в крови пациентов подгруппы Б в абсолютных цифрах несколько снизилась и достигла верхней границы аналогичной у здоровых лиц. В относительных цифрах эта фракция увеличилась в 1,3 раза, достигнув нижней границы условной нормы. У пациентов подгруппы А в абсолютных цифрах содержание крупномолекулярных ЦИК достигло верхней

границы таковой у здоровых лиц, а в относительных – осталось ниже нее в 1,2 раза.

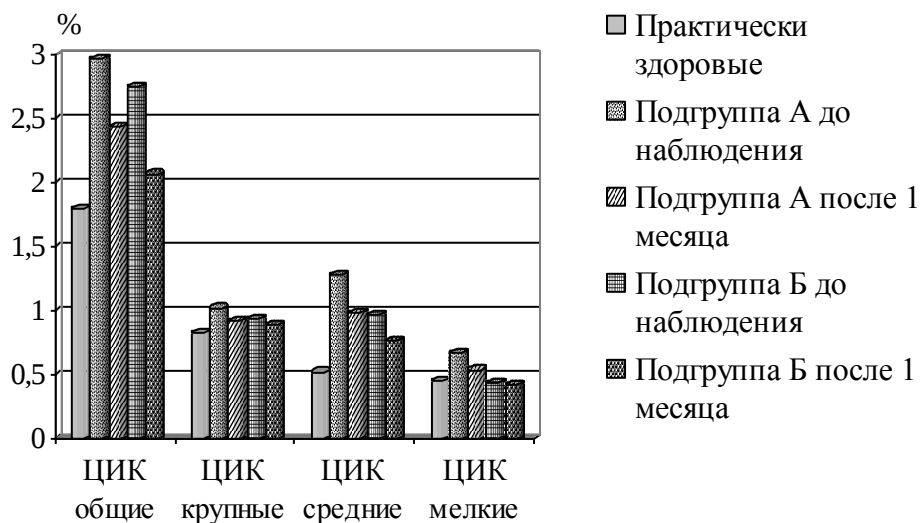


Рис. 6.3. Состояние уровня ЦИК у больных подгрупп А и Б через 1 месяц наблюдения

Значения среднемолекулярных ЦИК в крови пациентов подгруппы Б в абсолютном исчислении уменьшились от исходных в 1,3 раза, и хотя остались выше условной нормы в 1,1 раза, в 1,3 раза были меньше аналогичных подгруппы А. В относительном исчислении содержание среднемолекулярных ЦИК в крови больных обеих подгрупп через 1 месяц наблюдения не претерпело значительной динамики, однако, в подгруппе Б – соответствовало референтной норме, а в подгруппе А – было выше нормы в 1,2 раза.

Фракция низкомолекулярных ЦИК в крови у больных подгруппы Б в абсолютных цифрах не изменилась через 1 месяц наблюдения и была в пределах нормы, а в относительных – значительно снизилась до условной нормы. В крови больных подгруппы А абсолютные значения низкомолекулярных ЦИК снизились, но остались выше нормы в 1,2 раза, а в относительных – продолжили превышать ее в 1,1 раза.

Такая динамика с превышением нормы средне – и низкомолекулярных ЦИК у пациентов подгруппы А создавал предпосылки для нестабильной ремис-

сии и формирования осложнений как со стороны бронхолегочной системы, так и со стороны синовиальных оболочек суставов.

Таким образом, после проведения медицинской реабилитации у пациентов, которые ее получали, отмечены более существенные позитивные результаты с нормализацией уровня иммуноглобулинов крови, значений крупно- и мелкомолекулярных ЦИК, чего не отмечено у больных, которым такая реабилитация не проводилась.

Позитивный эффект иммунореабилитации можно продемонстрировать следующим клиническим примером.

Больной Т., мужчина, 57 лет, работает мастером по ремонту электротехники, находился в стационарном отделении городской больницы № 1 с 12.12.12 – 21.12.12 г. (История болезни № 3936).

При выписке пациента беспокоила одышка при физической нагрузке, редкий кашель со слизисто-гнойной мокротой до 15-20 мл в день, «Беродуал» 2-3 раза в сутки, одышка беспокоила при физической нагрузке – ходьба по лестнице, имел место менее выраженный астено-невротический синдром: улучшилось засыпание, уменьшилась раздражительность и перестала беспокоить тревожность.

При осмотре: общее состояние удовлетворительное. Температура тела 36,5°C. Грудная клетка цилиндрической формы, расположение ребер горизонтальное, при пальпации не болит, ригидна. Голосовое дрожание ослаблено с обеих сторон. При перкуссии над легкими определялся коробочный перкуторный звук. При аускультации выслушивались жесткое дыхание, над всей поверхностью легких – единичные сухие свистящие хрипы, частота дыхательных движений – 17 в 1 минуту. Границы относительной сердечной тупости не смещены. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, артериальное давление – 120/80 мм рт. ст., пульс=частоте сердечных сокращений – 72 в минуту, полный, не напряжен. Живот при пальпации мягкий, не болит. Размеры печени по Курлову: 9-8-7. Коленные суставы внешне не изменены, кожная температура над ними не повышена. При пальпации коленные суставы неболезненны. Объем движений в коленных суставах сохранен.

У больного отмечались следующие лабораторные и инструментальные показатели: Анализ крови: гемоглобин – 161 г/л, эритроциты – $5,3 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $6,4 \times 10^9$ /л, палочкоядерные – 2 %, сегментоядерные – 69 %, эозинофилы – 2 %, моноциты – 2 %, лимфоциты – 25 %, тромбоциты – 259×10^9 /л, скорость оседания эритроцитов – 12 мм/час. Общий белок – 72,4 г/л, альбумины – 58 %, глобулины – 42 %, альбумин/глобулиновый коэффициент – 1,38, глюкоза сыворотки крови – 5,1 ммоль/л, билирубин общий – 18,1 мкмоль/л, непрямой – 11,2 мкмоль/л, прямой – 6,9 мкмоль/л. IgA=1,6 г/л, IgM=0,8 г/л, IgG=12,4 г/л, CD3+= $1,21 \times 10^9$ /л (67%), CD4+= $0,77 \times 10^9$ /л (37%), CD8+= $0,44 \times 10^9$ /л (25%), CD4/CD8=1,50; CD22+= $0,43 \times 10^9$ /л (24%); ЦИК общ=2,59 г/л, крупномолекулярные – 1,23 г/л, среднемолекулярные=0,98 г/л, мелкомолекулярные=0,38 г/л, LTB₄=4685,3 пг/мл, TxB₂=1,946 пг/мл, NO_x сыворотки крови – 4,73 мкмоль/л, NO_x KBVV – 9,2 мкмоль/л, MCV – 89,2 fL. Анализ мочи: удельный вес – 1011, белок – нет, глюкозы – нет, эпителиальные клетки – 2-3 в поле зрения, лейкоциты – 5-6 в поле зрения, эритроциты – нет, соли – ураты, в моче LTB₄=689,2 пг/мл, TxB₂=712,8 пг/мл. Анализ кала – яиц гельминтов нет.

Анализ мокроты: цвет – бело-серый, консистенция – вязкая, характер – слизисто-гнойный, микроскопия – эпителий бронхов немного, местами метаплазированный, альвеолярные макрофаги – до 4-5 в поле зрения, лейкоциты – 15-35 в поле зрения. Показатели спирограммы: ЖЕЛ – 62 %, ФЖЕЛ– (3,26л) 63 %, ОФВ₁ – (2,26 л/с) 55 %, ОФВ₁/ФЖЕЛ – 69,3 %; МОС25-75% – 47%, МОС25% – 46%, МОС50% – 49%, МОС75% – 59 %, что свидетельствовало о нарушении функции внешнего дыхания по смешанному типу. Проба с бронхолитиком отрицательная. SpO₂=96%. Электрокардиограмма: ритм синусовый, правильный, электрическая ось сердца расположена горизонтально, частота сердечных сокращений – 72 в 1 мин. Нарушение процессов реполяризации в левом желудочке. СПсп=0,6%, СПадф=58%, СПМНадф = 68,0 %/мин; СРМНсп=0,4 ед/мин; СРМНадф=13 ед/мин; СРt=49 с; СРДА=35 %. Тест с 6-минутной ходьбой= 326 м, шкала mMRC=1 балл, САТ-тест 8 баллов. Результат ВАШ при ходьбе 1,8 см, в покое – 0,7 см. Результат шкалы WOMAC=226 баллов.

Диагноз: ХОБЛ, II стадия (GOLD II), Стабильный период. Очаговый пневмосклероз, ЛН I ст. Соп. диагноз: Первичный остеоартроз коленных суставов, I рентгенологическая стадия, фаза нестойкой ремиссии, нарушение функции суставов I ст.

Рекомендовано: Диета – стол № 15, при одышке использовать фенотерол+ипратропий («Беродуал»), тиотропия бромид («Спирива») 18 мкг через дозозадающее устройство «Handyhaler» 1 раз в сутки, ГМДП 1 мг 1 раз в день в течение 10 дней за 30 мин. до еды.

Через 1 месяц при незначительной динамике клинических показателей – мокрота стала преимущественно слизистой, у пациента показатели иммунной системы: $CD3+=0,95 \times 10^9/\text{л}$ (52%), $CD4+=0,80 \times 10^9/\text{л}$ (42%), $CD8+=0,43 \times 10^9/\text{л}$ (23%), $CD4/CD8=1,86$; $CD22+=0,43 \times 10^9/\text{л}$ (24%); $IgA=1,4$ г/л, $IgM=1,6$ г/л, $IgG=11,8$ г/л, тебст с 6-минутной ходьбой – 353 м. При наблюдении следующее обострение с госпитализацией наступило в мае 2014 г. – через 17 мес. и было связано с переохлаждением.

Таким образом, проведение медицинской реабилитации больным ХОБЛ, сочетанной с ОА, с применением препарата ГМДП способствовало более полной клинической ремиссии с уменьшением через 1 месяц наблюдения количества больных с ЛН II степени в 1,2 раза с возрастанием дистанции, пройденной пациентами в тесте с 6-минутной ходьбой, в среднем, на 24,1 м, с меньшей степенью ограничения функции суставов по данным ВАШ боли при ходьбе, а также со снижением суммарного показателя функциональной недостаточности суставов по шкале WOMAC на 8,9 %. Иммунологической характеристикой влияния медицинской реабилитации с иммуноактивным препаратом ГМДП больным ХОБЛ, сочетанной с ОА, было возрастание общей популяции иммунокомпетентных клеток и пула Т-хелперов с нормализацией их количества в относительном исчислении, что обусловило увеличение ИРИ, а также нормализация уровня иммуноглобулинов крови, значений крупно- и мелкомолекулярных ЦИК, чего не отмечено у больных, которым такая медицинская реабилитация не проводилась. Среди пациентов получавших медицинскую реабилитацию с приме-

нием иммуноактивного препарата ГМДП, в 1,6 раза уменьшилось число, перенесших обострение ХОБЛ с удлинением срока до наступления следующего обострения, по сравнению с пациентами, которые ее не получали, в среднем, на 4,5 мес.

АНАЛИЗ И ОБОБЩЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ 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 [139, 140, 153, 154]. На сегодняшний день ХОБЛ – одно из самых распространенных заболеваний человека, которым по данным ВОЗ поражено 0,8 % населения планеты, преимущественно – лица старше 40 лет, причем уровень заболеваемости среди мужчин выше (0,9 %), чем среди женщин (0,7 %) [207]. В последние годы увеличивается значение таких факторов при ХОБЛ, как гипоксемия и гиперкапния, приводящие к ограничению физической активности, повышение индекса массы тела как прогностически неблагоприятные для жизни [13], а в дальнейшем – развитие системных эффектов заболевания: прогрессирующей кахексии, вторичной анемии, системного воспаления, остеопороза как основы для развития остеоартроза (ОА) [26, 151]. Известно, что ОА также значительно распространен [81, 95, 180, 229], сопровождает процесс старения, и при сочетании с ХОБЛ является фактором отягощения [155]. Сопутствующий ОА, включая ОА кисти, способствует увеличению летальности больных от любых причин [83]. К сожалению, распространенность ХОБЛ и ОА продолжает расти и омолаживаться [44, 63], что обуславливает важное медико-социальное значение изучения данной коморбидности.

Одним из важных патогенетических механизмов ХОБЛ является системное воспаление [2, 3, 155, 158, 202] которое сохраняется в стабильный период и при обострении заболевания, что играет негативную роль в его прогрессировании и формировании осложнений. Оно характеризуется высоким уровнем С-реактивного протеина, вторичным иммунодефицитом, повышением концентрации провоспалительных цитокинов, системным окислительным и нитрозивным [65, 86, 92, 124, 135] стрессами. В то же время, некоторые медиаторы воспаления

ХОБЛ, определяющие его тяжесть, должны быть глубже изученными [5, 13, 221], в частности, лейкотриены и тромбоксаны.

Системное воспаление при ОА рассматривается как низкоинтенсивное [282], однако, опосредуется такими же медиаторами и патогенетическими механизмами [16, 27, 45, 56, 197, 225]. 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, сочетанного с ОА.

Совершенствование методов лечения каждого из заболеваний – ХОБЛ [1, 25, 140] и ОА [118, 151, 286] призвано замедлить прогрессирование заболеваний, уменьшить количество и тяжесть обострений. Важным этапом лечения обоих заболеваний является физическая реабилитация, призванная замедлить скорости падения легочных объемов у больных ХОБЛ [152], увеличить их толерантность к физическим нагрузкам, повысить социальную адаптацию больных. 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 [14, 163, 243], что позволяет рекомендовать использование их комбинации в комплексной терапии обострения ХОБЛ, сочетанной с ОА. Способность глюкозаминилмурамилдипептида (ГМДП) к коррекции иммунных нарушений при различных патологических состояниях, повышению неспецифической резистентности организма, уменьшению частоты обострений и удлинению ремиссии [58, 100, 119, 132] и создает предпосылки

для его применения в медицинской реабилитации больных ХОБЛ в ассоциации с ОА.

В научной медицинской литературе накоплен значительный фактический материал о клинике, патогенезе и диагностике ХОБЛ [139, 155], ОА [24, 151, 194, 258, 286], а также остеопороза при ХОБЛ [20, 91, 194, 196, 268]. Однако, остаются недостаточно изученными особенности клинического течения и патогенетические звенья сочетания ХОБЛ и ОА. Выявление неинвазивных биомаркеров воспаления и основных звеньев патогенеза при ассоциации 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 ассоциацией 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.

Целью настоящей работы было повысить эффективность лечения и медицинской реабилитации больных ХОБЛ в сочетании с ОА путем исследования клинических и патогенетических особенностей указанной коморбидности.

Были обследованы 167 пациентов, среди них 64 больных с обострением ХОБЛ клинической группы В (GOLD II) – I группа сравнения и 67 больных – с обострением ХОБЛ, сочетанной с ОА – основная группа, а также 36 пациентов с ОА вне обострения (II группа сравнения), которые наблюдались амбулаторно.

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, наличие сахарного диабета, злокачественных опухолей, туберкулеза, ХОБЛ профессиональной этиологии, поражение суставов другой этиологии, отказ от участия в исследовании, ненадлежащее выполнение рекомендаций к обследованию и лечению.

Все пациенты с ХОБЛ были в возрасте от 49 до 63 лет и лечились в стационарных отделениях городских больниц г. Луганска на протяжении 2012-2015 гг. Средний возраст больных составлял $(54,4 \pm 3,1)$ лет. Среди обследованных с ХОБЛ мужчин было 111 (84,7 %), женщин – 20 (15,3 %), все они были курильщиками с индексом курения $(22,4 \pm 2,9)$ пачка-лет. Длительность проявлений ХОБЛ равнялась $(6,6 \pm 0,7)$ лет. Больные с обострением ХОБЛ, коморбидной с ОА, составили основную группу (67), стаж болезни ОА был равным $(3,3 \pm 0,4)$ лет. Стаж болезни ОА во II группе сравнения равнялся $(3,5 \pm 0,6)$ г., курили 5 человек (16,7 %), индекс курения у них был $(3,4 \pm 0,3)$ пачка-лет. У всех пациентов основной группы и II группы сравнения ОА был в фазе нестойкой ремиссии, причем, в патологический процесс у них были вовлечены крупные суставы – коленные, плечевые, голеностопные, в том числе в сочетаниях. Для выработки нормативных значений всех показателей были обследованы 32 практически здоровых лица того же пола и возраста.

Лечение всех больных осуществлялось согласно рекомендациям приказа МЗ Украины № 128 от 19.03. 2007 и № 555 от 27.06 2013 г. т г. соответственно степени тяжести ХОБЛ, и приказа МЗ Украины № 676 от от 12.10.2007 – в больных ОА. Больные основной группы соответственно виду лечения методом слепой рандомизации были разделены на две подгруппы, в том числе 35 больных – подгруппа А и 32 пациента – подгруппа Б.

Больные подгруппы А получали лечения обострения ХОБЛ, сочетанной с ОА, которое было условно обозначено как «базисное», согласно существующим протоколам. Больные подгруппы Б дополнительно к базисным средствам лечения обострения ХОБЛ, сочетанной с ОА, получали препарат пентоксифиллина – «Агапурин-ретард» в дозе 400 мг один раз в сутки утром в соответствии с существующими рекомендациями и препарат L-аргинина «Тивортин» по 100 мл внутривенно капельно 1 раз в день в течение 10 дней [165].

Все дополнительные препараты, включенные в базисное лечение, хорошо переносились больными, случаев побочного действия не было отмечено. Клиническое обследование пациентов проводили в первые 1-2 дня пребывания в ста-

ционаре и при выписке. После выписки больным подгруппы А назначали препарат ГМДП в дозе 1 мг утром натощак на протяжении 10 дней. Ни одного случая побочных эффектов этих препаратов у пациентов отмечено не было.

При поступлении на стационарное лечение у всех больных (100 %) основной группы и I группы сравнения выявлялись общеинтоксикационный и респираторный синдромы, 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, который проявлялся утренней скованностью 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 28 пациентов (87,5 %) подгруппы Б наблюдались боли в коленных суставах с интенсивностью по ВАШ составляла $3,0 \pm 0,3$ см. При этом у больных основной группы показатель теста Лекена составлял $8,80 \pm 0,28$ 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 ($p < 0,05$). 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 (49), в основной группе 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 (20,0 %) подгруппы А и у 6 лиц (18,8 %) пациентов 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 исследования функции внешнего дыхания 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 меньше на 63,1 м или на 16,6 %, чем у лиц I группы сравнения $379,5 \pm 17,3$

м и на 19,4 % 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, $0,92 \pm 0,03 \times 10^9/\text{л}$, была ниже, чем у практически здоровых в 1,4 раза ($p < 0,01$), 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. Аналогичные изменения клеточного иммунитета у пациентов с ХОБЛ, а также ХОБЛ с другой коморбидной патологией, отмечали и другие исследователи [92, 135]. 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 [282]. Сдвиги клеточного иммунитета у пациентов с сочетанием ХОБЛ и ОА могут быть рассмотрены как проявления вторичной иммунной недостаточности, на что указано и в других исследованиях [26, 48, 49], и создает предпосылки для проведения рациональной иммунокоррекции.

У пациентов подгруппы А были выявлены позитивные слабые корреляционные зависимости 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 [21, 92]. 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 концентрации IgE не отличалась от таковых у здоровых лиц и больных в I и II группах сравнения. Содержание IgA у больных подгруппы А и II группы сравнения существенно не отличалось от показателей здоровых лиц ($p<0,01$). 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 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 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 [120], что возможно объяснить коморбидностью с ОА как

отягощающим фактором течения ХОБЛ. Концентрация общих ЦИК в крови пациентов подгруппы А в 1,9 раза достоверно превышала их значения в норме, была выше, чем в I группе сравнения в 1,2 раза за счет увеличения средне- и низкомолекулярных фракций ЦИК, и выше в 1,8 раза, чем аналогичные во II группе сравнения, что отражает включение в патологический процесс еще одного – иммунокомплексного компонента воспаления [34]. Достоверное повышение средне- и низкомолекулярных ЦИК у больных подгруппы А – в 2,3 и 2,1 раза ($p < 0,01$) относительно нормы в абсолютных цифрах и в 1,2 и 1,4 раза – в относительном исчислении соответственно, очевидно, является одним из рисков прогрессирования обоих компонентов коморбидности: ХОБЛ и ОА с учетом особенностей биологического действия ЦИК [34].

Значения IgE у всех обследованных лиц не превышали контрольных, что, очевидно, объясняется неаллергическим характером воспаления у этих больных и отмечено другими исследователями ХОБЛ [120].

У больных подгруппы А имела место негативная корреляция слабой силы между концентрацией абсолютных значений среднемолекулярных ЦИК и $ОФВ_1$ ($r = -0,307$, $p < 0,05$), что может указывать на негативное влияние иммунокомплексного воспаления на состояние бронхиальной проходимости у больных. У пациентов подгруппы А также выявлялась позитивная корреляционная зависимость между индексом Лекена и уровнем низкомолекулярных ЦИК ($r = +0,438$, $p < 0,05$). У пациентов II группы сравнения такой корреляции выявлено не было.

Концентрация $ЛТВ_4$ в крови лиц подгруппы А равнялась $8748,4 \pm 462,4$ 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 $ЛТВ_4$ в сыворотке крови больных подгруппы А и их значениями $ОФВ_1$ выявлялась сильная отрицательная корреляционная связь ($r = -0,812$, $p < 0,05$), что свидетельствовало о негативном влиянии сопутствующего ОА на течение ХОБЛ.

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 ($p < 0,01$) и 7,9 раз соответственно ($p < 0,001$). Значительное превышение уровня в крови LTB_4 у больных подгруппы А по сравнению с его значениями у больных ОА [55], 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 пациентов 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 %. 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 В.К. Гаврисюка (2004) [22].

У пациентов подгруппы А все показатели спонтанной и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов были повышенными со снижением показателя скорости дезагрегации (СРДА) (по кривой среднего радиуса дезагрегации) от референтной нормы в 1,4 раза ($p < 0,05$), что согласуется с исследованиями Е.А. Меренковой [76], Н.Е. Моногаровой (2006) [76] и Е.В. Приваловой с соавт. (2010) [103]. 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 дополнительно к базисным 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 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 было отмечено и в других исследованиях [8]. Величина NO_x зависела от степени проявлений ЛН у исследованных больных. Так, у пациентов подгруппы А с ЛН I степени уровень NO_x в сыворотке крови в 1,5 раза и в КВВВ – в 3,3 раза превышал контрольные значения ($p < 0,01$). У больных подгруппы А с ЛН II степени концентрация NO_x в сыворотке крови была ниже контрольной 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 отображать проявления эндотелиальной дисфункции у больных с коморбидностью ХОБЛ и ОА, согласуется с данными при коморбидности ХОБЛ с другими состояниями [4, 21] 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, ЛН I степени у больных в подгруппе Б диагностировалась у 11 человек (34,4 %) или в 1,3 раза чаще, чем в подгруппе А – в 9 случаях (25,7 %). Общеинтоксикационный синдром у пациентов подгруппы Б имел место у 5 пациентов (15,6 %), а в подгруппе А – у 10 больных (28,5%). Проявления астено-невротического синдрома остались у 13 пациентов (40,6 %) подгруппы Б и у 20 лиц (57,1 %) подгруппы А. Значительную позитивную динамику астено-невротического синдрома 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 уровня боли при движениях по ВАШ в среднем, в 2,7 раза и 3,2 раза ($p < 0,05$) соответственно от исходного 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 дней 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 таковой в подгруппе А (на 7,6 %), в относительных – на 17,1 %, что можно связать с иммуномодулирующим эффектом L-аргинина [243], 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 подгруппы 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 ($r= - 0,326$, $p<0,05$).

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 LTB₄ в крови опустился в 2,9 раза от исходного, однако, продолжил превышать норму в 8,6 раз ($p<0,001$), но был ниже, чем в подгруппе А, в 1,4 раза ($p<0,05$). Содержание TxV₂ 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 LTB₄ и TxV₂ 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 микро-реологических свойств крови [60].

Большинство показателей АСТр у пациентов подгруппы Б на фоне комплексного лечения снизились, СРДА и время максимальной агрегации по кривой среднего радиуса достигли референтной нормы, а у больных подгруппы А остались повышенными, создавая 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 – в подгруппе Б ЛН I степени по данным спирограммы перед выпиской из стационара была зарегистрирована 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 больных подгруппы А и ОФВ_1 ($r = -0,332$, $p < 0,05$), 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 коморбидностью обострения ХОБЛ в ассоциации с ОА, которые его получали. Однако, несмотря на частичное восстановление показателей спонтанной и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, уменьшение MCV, нормализации уровня NO_x в сыворотке крови, уменьшении его в КВВВ, более значимом, чем в

подгруппе А, увеличении 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. Для иммунокоррекции пациентам подгруппы Б был назначен на амбулаторном этапе препарат ГМДП.

Через 1 месяц после выписки из стационара после 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-гнойной 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. 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, что подтверждает позитивное влияние терапии обострения на функцию внешнего дыхания больных [127].

У больных подгруппы Б позитивная динамика индекса Лекена в период лечения сменилась негативной за счет возрастания интенсивности болевого синдрома при стоянии, уменьшения функциональных возможностей пациентов за счет уменьшения объема получаемой противовоспалительной терапии. Но ин-

декс 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 базисных средств препаратом 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 %. 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 % ($p < 0,05$). В относительном исчислении значения иммунокомпетентных клеток с фенотипом CD4⁺ пациентов подгруппы Б увеличились на 17,9 % ($p < 0,05$) от исходной, были выше, чем в подгруппе А на 23,1 % ($p < 0,05$), 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 начального. 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 пациентов подгруппы Б хоть и остались выше нормы, однако, фракции средне- и низкомолекулярных ЦИК, в основном, достигли референтной нормы, чего не наблюдалось у пациентов 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: 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 месяца дольше, чем в подгруппе А – $11,7 \pm 0,9$ мес., и потенциально увеличивает шансы у этих больных на большую продолжительность жизни [3].

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 LTB₄ до 8748,4±462,37 пг/мл или в 25,3 раза выше нормы ($p<0,001$), уровнем TxB₂ – до 2858,4±118,2 пг/м или в 11,8 раза выше нормы с повышенными значениями LTB₄ и TxB₂ в моче.

5. У пациентов с обострением ХОБЛ, ассоциированной с ОА, отмечается развитие гиперагрегационного синдрома с увеличением MCV эритроцитов на 15,0 % и повышением спонтанной и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, а также со снижением степени дезагрегации СРДА до 26,8±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 KBVV – 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 KBVV – 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 KBVV, 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, LTB4 – до $8748,4 \pm 462,3$ пг/мл, увеличение показателя СПсп в 5,4 раза от нормы, NOx в крови – на 12,4 %.

2. Прогностическими показателями прогрессирования ХОБЛ, сочетанной с ОА, является уровень в сыворотке крови больных LTB4 выше $2978,3 \pm 349,7$ пг/мл, ТхВ2 – $1638,5 \pm 122,7$ 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.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев, С.Н. Перспективы применения современных мукоактивных препаратов в терапии пациентов с хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / С.Н. Авдеев // Пульмонология. – 2014. – № 2. – С. 100–109.
2. Авдеев, С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание [Текст] / С.Н. Авдеев // Пульмонология. – 2007. – № 2. – С. 104–112.
3. Авдеев, С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких: обострения [Текст] / С.Н. Авдеев // Пульмонология. – 2013. – № 3. – С. 5–20.
4. Авдеев, С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистые заболевания: механизмы ассоциации [Текст] / С.Н. Авдеев, Г.Е. Баймаканова // Пульмонология. – 2008. – № 1. – С. 3–13.
5. Айсанов, З. Р. Сложные и нерешенные вопросы в диагностике и лечении бронхообструктивных заболеваний [Текст] / З.Р. Айсанов, Ю.М. Мостовой // Здоров'я України. – 2009. – № 21 (226). – С. 38–39.
6. Актуальные проблемы лечения больных хроническим обструктивным заболеванием легких [Текст] / Ю.И. Фещенко, Л.А. Яшина, А.Я. Дзюблик, В.К. Гаврисюк // Здоров'я України. – 2011. – № 2 (14). – С. 10–11.
7. Алтынбаева, Е.И. Маркеры повреждения клеток, цитокины и конечные стабильные метаболиты оксида азота в слюне курящих пациентов при ранних стадиях хронической обструктивной болезни легких [Текст] / Е.И. Алтынбаева, С.Н. Теплова // Цитокины и воспаление. – 2011. – Т.10, № 4. – С. 37–41.
8. Амирова, Э.Ф. Метаболизм оксида азота у больных хронической обструктивной болезнью [Текст] / Э.Ф. Амирова, У.Р. Фархутдинов // Сборник трудов конгресса. XXVI Национальный конгресс по болезням органов дыхания; Под ред. акад. А.Г. Чучалина – М.: ДизайнПресс, 2016. – С. 198–199.
9. Архипов, В.В. Хроническая обструктивная болезнь легких: фармакоэкономические аспекты [Текст] / В.В. Архипов // Пульмонология. – 2010. – № 4. – С. 99–104.
10. Аутоантитіла при остеоартрозі та метаболічному синдромі [Текст] / Л.Н. Єфременкова, І.Г. Кольцова, А.П. Боровик, К.С. Ковалевська // Український ревматологічний журнал. – 2013. – № 1 (51). – С. 122–123.
11. Афанасьева, А.Н. Спонтанная агрегация тромбоцитов в оценке риска тромбогенных осложнений послеоперационного периода при раке легкого

[Текст] / А. Н. Афанасьева, А. А. Завьялов // Клинико-лабораторная диагностика. – 2003. – № 12. – С. 42–43.

12. Бабушкина, А.В. L-аргинин с точки зрения доказательной медицины. / А.В. Бабушкина [Текст] / А.В. Бабушкина // Укр. мед. часопис. – 2009. – № 6(74). – С. 43–48.

13. Баймаканова, Г.Е. Значение биомаркеров при хронической обструктивной болезни легких [Текст] / Г.Е. Баймаканова, С.Н. Авдеев // Пульмонология. – 2013. – № 3. – С. 105–110.

14. Барнс, П. Проникновенный взгляд в глубины ХОЗЛ [Текст] // Здоров'я України. – 2010. – № 20 (249). – С. 24–26.

15. Белокобыльская, Д.В. Изменение содержания лейкотриенов и активности липопероксидации под влиянием комбинации атоксила и кверцетина в динамике лечения больных пептической язвой двенадцатиперстной кишки в сочетании с гипертонической болезнью [Текст] / Д.В. Белокобыльская // Укр. медичний альманах. – 2010. – № 4. – С. 30–32.

16. Березин, А.Е. Хроническая обструктивная болезнь легких и кардиоваскулярный риск. Часть 2. Клиническое значение и перспективы модификации [Текст] / А.Е. Березин // Український медичний часопис. – 2009. – № 5 (73). – С. 18–22.

17. Биомаркеры ремоделирования костной и хрящевой ткани в оценке степени тяжести дисплазии тазобедренных суставов у детей [Текст] / А. В. Сертакова, О. Л. Морозова, С. А. Рубашкин, Е. В. Гладкова // Цитокины и воспаление. – 2012. – Т. 11, № 3. – С. 45–48.

18. Борткевич, О.П. Современные принципы лечения остеоартроза [Текст] / О. П. Борткевич // Здоров'я України. – 2009. – № 3/1. – С. 46.

19. Бурдули, Н.М. Нарушения агрегации тромбоцитов при хронической обструктивном бронхите и роль лазеротерапии в их коррекции [Текст] / Н. М. Бурдули, И. З. Аксенова // Клин. медицина. – 2004. – № 8. – С. 34–36.

20. Виявлення остеопорозу в клінічних групах хворих на хронічне обструктивне захворювання легень [Текст] / М.І. Гуменюк, В.І. Ігнат'єва, Г.Л. Гуменюк [та ін.] // Астма та алергія. – 2013. – № 4. – С. 5–10.

21. Вплив супутнього хронічного обструктивного захворювання легень на сироватковий вміст маркерів імунного запалення у пацієнтів із хронічною ішемічною хворобою серця [Текст] / К.М. Амосова, Т.І. Гавриленко, О.М. Січінава,

О.М. Корніліна // Серце і судини. – 2007. – № 4. – С. 98–103.

22.Гаврисюк, В.К. Клиническая классификация дыхательных и гемодинамических нарушений при заболеваниях легких [Текст] / В. К. Гаврисюк // Ліки України. – 2004. – № 11 (88). – С. 29–31.

23.Гашинова, К.Ю. Вплив клініко-анамнестичних та функціональних характеристик на частоту госпіталізацій через загострення ХОЗЛ [Текст] / К.Ю. Гашинова // Укр. пульмонолог. журн. – 2014. – № 4. – С. 21–24.

24.Гендерно-возрастные особенности течения остеоартроза / О.В. Синяченко, М.В. Ермолаева, Т.С. Нетовец, Е.С. Головкина // Український ревматологічний журнал. – 2013. – № 1 (51). – С. 33–37.

25.Герич, П.Р. Эффективность рофлуміласту у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень при поєднанні з ішемічною хворобою серця [Текст] / П.Р. Герич, Р.І. Яцишин // Укр. пульмонолог. журн. – 2014. – № 3. – С. 56–63.

26.Гріненко, Т.Ю. Стан щільності кісткової тканини у хворих на первинний остеоартроз [Текст] / Т.Ю. Гріненко // Український ревматологічний журнал. – 2013. – № 3 (53). – С. 116.

27.Гуменюк, О.В. Якість життя у хворих на остеоартроз: зв'язок між вираженістю больового синдрому та рентгенологічною стадією захворювання [Текст] / О.В. Гуменюк, М.А. Станіславчук // Укр. ревматол. журн. – 2013. – № 3 (53). – С. 117.

28.Добрянський, Д.В. Гемореологічні та імунні порушення та їх медикаментозна корекція фенспіридом у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень [Текст] / Д.В. Добрянський // Астма та алергія. – 2011. – № 1. – С. 28–31.

29.Дослідження мінеральної щільності поперекових хребців і денситометричних показників щільності губчастої речовини альвеолярного відростка та бугра верхньої щелепи у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень [Текст] / М.І. Гуменюк, І.П. Мазур, В.І. Ігнат'єва [та ін.] // Укр. пульмонолог. журн. 2014. – № 1. – С. 18–24.

30.Дзюблик, А.Я. Хроническое обструктивное заболевание легких: современная концепция патогенеза, подходы к терапии [Текст] / А.Я. Дзюблик, А.А. Мухин, Е.И. Бялик // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2007. – № 1(06). – С. 27-35.

31.Диагностика и консервативное лечение заболеваний и повреждений

опорно-двигательной системы: Справ.: В 8 кн. кн. 2. Остеоартроз [Текст] / А.А. Корж, В.П. Черных, В.А. Филиппенко и др. – Х.: Основа, 1997. – 88 с.

32.Дубиков, А.И. Остеоартроз: старая болезнь, новые подходы [Текст] / А.И. Дубиков // Современная ревматология. – 2013. – № 2. – С. 82–86.

33.Дунай, О.Г. Клиническая эффективность Мукосата Нео в лечении остеоартроза коленного сустава [Текст] / О. Г. Дунай, О. Е. Суворов, В. А. Шишко // Consilium medicum. – 2012. – № 1. – С. 3.

34.Дранник, Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология [3-е изд.] [Текст] / Г. Н. Дранник. – Киев: Полиграф Плюс, 2006. – 482 с.

35.Дынник, О.Б. Инструментальный комплекс оценки влияния пентоксифиллина на микроциркуляцию кожи у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени [Текст] / О.Б. Дынник, Б.Ф. Яковлев // Хірургія України. – 2013. – № 4. – С. 69–77.

36.Дядик, О.І. Клінічні та лабораторно-інструментальні зіставлення і ступінь активності запалення у хворих з остеоартрозом колінних суглобів [Текст] / О.І. Дядик, І.А. Боева, І.І. Здиховська // Укр. ревматол. журн. – 2008. – № 3 (33). – С. 75–80.

37.Есина, Е.Ю. Остеоартроз коленных суставов – проблемы лечения [Текст] / Е.Ю. Есина // Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – № 2. – С. 185–187.

38.Заболотнов, В. А. Функциональная активность нейтрофилов и содержание лейкотриена B_4 в динамике беременности на фоне хронических обструктивных заболеваний легких [Текст] / В.А. Заболотнов // Укр. пульмонол. журн. – 2000. – № 2. – С. 48–49.

39.Заворітна, Р.М. Комплексне лікування хворих з артрозом колінних суглобів і гіпертонічною хворобою II стадії [Текст] / Р.М. Заворітна // Укр. ревматологічний журнал. – 2013. – № 1 (51). – С. 123–124.

40.Зайцева, Е.М. Факторы риска быстрого прогрессирования остеоартроза коленных суставов [Текст] / Е.М. Зайцева, Л.И. Алексеева // Терапевт. архив. – 2012. – Т. 84, № 5. – С. 42–44.

41.Застосування L-аргініну гідрохлориду у комплексному лікуванні хворих на остеоартроз при поєднанні його з метаболічним синдромом [Текст] / М. Я. Сухоребська, Р. І. Яцишин, Ю.В. Делова, Я.В. Сандурська [та ін.] // Укр. ревмат. журн. – 2013. – № 1 (51). – С. 161.

42. Защитные и повреждающие эффекты периодической гипоксии: роль оксида азота [Текст] / Е. Б. Манухина, Х. Ф. Дауни, Р. Т. Маллет, И. Ю. Малышев // Вестник Российской академии медицинских наук: научно-теоретический журнал. – 2007. – № 2. – С. 25–33.

43. Зоткин, Е.Г. Особенности ведения пациентов с остеоартрозом в первичном звене здравоохранения [Текст] / Е.Г. Зоткин, С.Ю. Шкиреева // Острые и неотложные состояния в практике врача. – 2013. – № 1. – С. 42–46.

44. Игнатова, Г.Л. Выявление распространенности хронической обструктивной болезни легких среди лиц молодого возраста [Текст] / Г.Л. Игнатова, И.А. Захарова // Пульмонология. – 2014. – № 1. – С. 48–51.

45. Идиопатический остеоартроз коленного сустава I-II стадии: иммунологические аспекты [Текст] / Н. В. Сазонова, М. В. Чепелева, Е. А. Волокитина [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2008. – Т. 49, № 3. – С. 11–14.

46. Изменение уровня маркеров воспаления и состояние периферического кровотока в микроциркуляторном русле кожи у больных хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / И. В. Тихонова, А. В. Танканаг, Н. И. Косякова [и др.] // Пульмонология. – 2008. – № 1. – С. 57–61.

47. Инструкция по применению препарата Ликопид.

48. Кадушкин А.Г. Молекулярно-клеточные механизмы развития хронической обструктивной болезни легких [Текст] / А.Г. Кадушкин, А.Д. Таганович // Воен. мед. – 2012. – № 1. – С. 132–138.

49. Кадушкин А.Г., Таганович А.Д. Роль хемокинов в патогенезе хронической обструктивной болезни легких. – Мед. журн. – 2012. – № 2. – С. 139–144.

50. Калініченко Ю.М. Оцінка інтерлейкінового профілю при хронічному обструктивному захворюванні легень / Ю.М. Калініченко, М.М. Островський // Укр. пульмонол. журн. – 2006. – № 1. – С. 33–34.

51. Кевра, М. К. Исчерпаны ли потенциальные возможности клинического применения пентоксифиллина? // Белорусский медицинский журнал. – 2002. – № 1. – С. 21–25.

52. Клековкина Е. В. Медиаторы иммунного воспаления в крови и синовиальной жидкости у больных остеоартрозом и ревматоидным артритом [Текст] / Е. В. Клековкина, Б. Ф. Немцов // Цитокины и воспаление. – 2006. – Т. 5, № 3. – С. 55–57.

53. Клеточные и биологические маркеры системного воспаления у больных хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / В.В. Гайнитдинова, С.Н. Авдеев, Л.А. Шарафутдинова, И.М. Камалтдинов // Сборник трудов конгресса. XXVI Национальный конгресс по болезням органов дыхания; Под ред. акад. А.Г. Чучалина – М.: ДизайнПресс, 2016. – С. 198–199.

54. Коваленко, В.Н. Остеоартроз. Практическое руководство [Текст] / Коваленко В.Н., Борткевич О.П. – К.: Морион, 2003. – 448 с.

55. Козинська, І.А. Клініка і патогенез остеоартрозу у шахтарів, ефективність лікування та реабілітації таких хворих [Текст] / І.А. Козинська: Автореферат дисс... к. мед. н. – Донецьк, 2006. – 20 с.

56. Козинская, И.А. Роль оксида азота при остеоартрозе у шахтеров [Текст] / И.А. Козинская // Питання експериментальної та клінічної медицини: 3б. статей. – 2005. – Вип. 9, Т. 2. – С. 34–36.

57. Козлов, И.Г. Сигнальные рецепторы врожденного иммунитета: новая молекулярная мишень для диагностики и терапии воспалительных заболеваний [Текст] / И.Г. Козлов // Вестник Российской академии медицинских наук: научно-теоретический журнал. – 2011. – № 1. – С. 42–50.

58. Козлов, И.Г. Лекарственные воздействия через рецепторы врожденного иммунитета [Текст] / И.Г. Козлов, Т.М. Андропова В кн.: Сборник «Современные представления о молекулярном механизме действия глюкозаминилмурамилдипептида (ГМДП)» – М.: 2006. – С. 27–37.

59. Коломоець, М. Ю. Коморбідність і поліморбідність у терапевтичній практиці [Текст] / М.Ю. Коломоець // Укр. медичний часопис. – 2012. – № 5 (91). – С. 140–143.

60. Коломоець М.Ю. Функціональні властивості еритроцитів у хворих на бронхіальну астму [Текст] / М.Ю. Коломоець, Г.І. Шумко // Укр. пульмонолог. журн. – 2003. – № 2. – С. 209.

61. Колчин, Ю. Н. Общие клинко-патогенетические механизмы ХОБЛ и неалкогольного стеатогепатита [Текст] / Ю.Н. Колчин, К.Н. Лебедь, Н.М. Касцюкова // Укр. медичний альманах. – 2010. – Т. 13, № 5. – С. 86–89.

62. Коморбидность при хронической обструктивной болезни легких [Текст] / Н.А. Кароли, Е.Е. Орлова, А.В. Маркова, А.П. Ребров // Терапевт. архив. – 2007. – 2008. – № 3. – С. 20–23.

63. Коренів, М.М. Остеоартроз у підлітків: взаємозв'язок метаболічних по-

рушень та змін імунологічного гомеостазу в його формуванні [Текст] / М.М. Коренєв, Н.С. Шевченко // Український ревматологічний журнал. – 2013. – № 3 (53). – С. 56–62.

64.Коррекция психосоматических расстройств у больных ХОБЛ [Текст] / С.И. Овчаренко, Я.К. Галецкайте, Б.А. Волель, Д.Ф. Пушкарев // Сборник трудов конгресса. XXVI Национальный конгресс по болезням органов дыхания; Под ред. акад. А.Г. Чучалина – М.: ДизайнПресс, 2016. – С. 12.

65.Крахмалова, О.О. Системне запалення як фактор розвитку позалегевих ускладнень ХОЗЛ [Текст] / О.О. Крахмалова, Л.С. Воейкова, І.В. Талалай // Укр. терапевтичний журн. – 2011. – № 2. – С.79–83.

66.Лейкотриеновый статус у больных хронической крапивницей и бронхиальной астмой [Текст] / Е.А. Орлова, Е.М. Костина, Б.А. Молотилев, О.А. Левашова // Врач-Аспирант. – 2012. – № 6.2 (55). – С. 323–330.

67.Лечение остеоартроза у больных старших возрастных групп с сердечно-сосудистой патологией [Текст] / Г.В. Дзяк, Т.А. Симонова, М.Г. Гейман // Український ревматологічний журнал. – 2013. – № 3 (53). – С. 118–119.

68.Лещенко, С.И. Неантибактериальные свойства макролидов: какие преимущества они дают при лечении хронических заболеваний нижних дыхательных путей? [Текст] / С.И. Лещенко // Здоров'я України. – 2010. – тематичний номер. – С. 35–36.

69.Лещенко, И.В. Хроническая обструктивная болезнь легких: индикаторы качества, алгоритм диагностики и терапии [Текст] / И.В. Лещенко, С.Н. Авдеев // РМЖ. Болезни дыхательных путей. – 2016. – № 16. – С. 1039–1046.

70.Лукомский Г.И., Шулутко М.Л., Виннер М.Г. Бронхопульмонология [Текст] – М.: Медицина, 1982. – 400 с.

71.Маркери системного запалення у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень [Текст] / М.І. Гуменюк, В.І. Ігнат'єва, Ю.О. Матвієнко // Укр. пульмонолог. журн. – 2014. – № 3. – С. 33–36.

72.Маркс В.О. Ортопедическая диагностика (руководство-справочник). Мн.: Наука и техника, 1978. – С. 512.

73.Мартусевич Н.А. Оценка эффективности препарата Хай-ФЛЕКС у пациентов с III стадией гонартроза [Текст] / Н.А. Мартусевич, В.А. Сидоренко, Е.П. Деткович // Медицинские новости. – 2013. – № 6. – С. 77–80.

74.Матвеев Р.П. Остеоартроз коленного сустава: проблемы и социальная

значимость [Текст] / Р.П. Матвеев, С.В. Брагина // Экология человека. – 2012. – № 9. – С. 53–62.

75.Меньшикова, Т.Б. Эффективность альфа-терапии при остеоартрозе [Текст] / Т.Б. Меньшикова, Е.В. Жукова // Цитокины и воспаление. – 2011. – Т. 10, № 2. – С. 99–100.

76.Меренкова, Е. А. Состояние агрегационной способности тромбоцитов при патологии легких у больных различных нозологических групп [Текст] / Е.А. Меренкова, Н. Е. Моногарова // Укр. пульмонол. журн. – 2006. – № 1. – С. 39–43.

77.Митрофанов, В.А. Остеоартроз: факторы риска, патогенез и современная терапия [Текст] / В.А. Митрофанов, И.И. Жаденов, Д.М. Пучиньян // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2008. – № 2. – С. 23–31.

78.Мостовий, Ю.М. Хронічне обструктивне захворювання легень і серцево-судинні захворювання. Фокус на антитромбоцитарну терапію [Текст] / Ю.М. Мостовий, Л.В. Распутіна // Сімейна медицина. – 2011. – № 1. – С. 41–45.

79.Наказ МОЗ України № 128 від 19.03. 2007 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія».

80.Нарушение функционального фенотипа альвеолярных макрофагов при действии факторов риска хронической обструктивной болезни легких: возрастная и генетическая предрасположенность [Текст] / С.В. Лямина, Ш.Л. Шимшелашвили, Т.Ю. Веденикин // Пульмонология. – 2013. – № 6. – С. 33–37.

81.Насонова, В. А. Остеоартроз – проблема полиморбидности [Текст] / В. А. Насонова // Consilium Medicum. – 2009. – Т. 11, № 2. – С. 43–48.

82.Насонова, В.А. Проблема остеоартроза в начале XXI века [Текст] / В.А. Насонова // Consilium medicum. – 2000. – № 2. – С. 6.

83.Наумов, А.В. Современные возможности коррекции резорбции субхондральной кости как главного патогенетического фактора прогрессирования остеоартроза [Текст] / А.В. Наумов // Терапевт. архив. – 2014. – Т. 86, № 1. – С. 60–65.

84.Неинвазивные биомаркеры хронической обструктивной болезни легких [Текст] / Э.Х. Анаев, Т.Н. Анохина, М.Э. Кушаева, А.Г. Чучалин // Пульмонология. – 2013. – № 3. – С. 97–104.

85.Неклюдова, Г.В. Хроническая обструктивная болезнь легких и легочная гипертензия: мозговой натрийуретический пептид как маркер легочной гипертензии [Текст] / Г.В. Неклюдова, С.Н. Авдеев, Г.Е. Баймаканова // Пульмонология.

– 2013. – № 3. – С. 31–35.

86. Нитрозивный стресс и растворимые дифференцировочные молекулы при обострении хронической обструктивной болезни легких [Текст] / Л.Б. Постникова, Н.И. Кубышева, М.В. Болдина и др. // Пульмонология. – 2012. – № 1. – С. 35–39.

87. Новые подходы к лечению пациентов с сочетанием бронхиальной астмы и ХОБЛ – фокус на пролонгированные М-холинолитики [Текст] / К.А. Зыков, О.Ю. Агапова, В.Б. Бейлина [и др.] // РМЖ. – 2014. – С. 1–5.

88. Обструктивное заболевание легких: образовательная программа для врачей [Текст] / Ю.И. Фещенко, Л.А. Яшина, М.А. Полянская и др. / Киев: 2004. – 287 с.

89. Олюнин, Ю.А. Остеоартроз. Актуальные вопросы диагностики и лечения [Текст] / Ю.А. Олюнин // Русский медицинский журнал. – 2012. – № 7. – С. 385–388.

90. Особенности количественного изменения регуляторных Т-лимфоцитов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / А.Г. Кадушкин, Т.В. Шман, В.П. Новиков и др. // Пульмонология. – 2013. – № 3. – С. 25–30.

91. Особливості етіології та патогенезу остеопорозу у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень [Текст] / Л.О. Яшина, М.І. Гуменюк, В.І. Ігнат'єва, Г.Л. Гуменюк // Астма та алергія. – 2013. – № 2. – С. 35–41.

92. Особливості імунологічної реактивності у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутньою серцево-судинною патологією [Текст] / О. М. Рекалова, О. Р. Панасюкова, К. Ф. Чернушенко [та ін.] // Астма та алергія. – 2015. – № 3. – С.

93. Особливості лікування пацієнтів з остеоартритом на фоні дисліпідемії [Текст] / Г.О. Проценко, Н.С. Бойчук, В.В. Качур, К.А. Іванова // Український ревматологічний журнал. – 2013. – № 3 (53). – С. 150–151.

94. Особенности течения, патогенеза и лечения гонартроза и коксартроза у больных с метаболическим синдромом [Текст] / Е.С. Головкина, Т.С. Нетовец, Н.В. Науменко, М.В. Ермолаева // Український ревматологічний журнал. – 2013. – № 3 (53). – С. 114–115.

95. Остеоартроз: вопросы патогенеза, диагностики, лечебной тактики [Текст] / А.И. Дядык, И.С. Маловичко, И.И. Здиховская, Н.И. Шпилева // Ново-

сти медицины и фармации. – 2012. – № 1–2. – С. 23–29.

96. Остеоартроз [Текст] / О.В. Александров, И.В. Золкина, Р.М. Алехина // Российский медицинский журнал. – 2009. – № 4. – С. 40–47.

97. Островський, М. М. До питання поліморбідності та коморбідності у хворих на ХОЗЛ [Текст] / М. М. Островський, П. Р. Герич // Укр. пульмонолог. журн. – 2011. – № 2 – С. 14–16.

98. Перспективы фармакотерапии ХОБЛ: возможности комбинированных бронходилататоров и место ингаляционных глюкокортикостероидов [Текст] / С.Н. Авдеев, З.Р. Айсанов, А.С. Белевский [и др.] // Пульмонология. – 2016. – № 1. – С. 65–73.

99. Перцева, Т.А. Противовоспалительная терапия при ХОБЛ: возможные пути оптимизации [Текст] // Здоров'я України. – 2008. – № 16 (1). – С. 44–45.

100. Пинегин Б. В. Препараты мурамилдипептидного ряда – иммуностимулирующие средства нового поколения [Текст] / Б. В. Пинегин, Т. М. Андропова, М. Карсонова И. // Ликопид в комплексном лечении и профилактике иммунодефицитных состояний. – М.: 2005. – С. 19–36.

101. Подходы к анализу и прогнозированию первичной инвалидности вследствие болезней органов дыхания [Текст] / И.В. Дроздова, О.Н. Мацуга, М.Г. Сидорова С.С. Панина и [др.] // Укр. пульмонолог. журн. – 2013. – № 4. – С. 11–18.

102. Популяционная перестройка Т-лимфоцитов, содержащих хемокиновые рецепторы, у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / Shagam J.Y. Т.В. Шман, М.В. Белевцев [и др.] // Пульмонология. – 2013. – № 2. – С. 41–45.

103. Привалова, Е.В. Тромбоцитарная дисфункция у длительно курящих пациентов с хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / Е.В. Привалова, Т.В. Вавилова, Н.А. Кузубова // Пульмонология. – 2010. – № 2. – С. 40–45.

104. Проценко, Г. О. Алгоритм діагностики та лікування хворих на остеоартроз [Текст] / Г. О. Проценко // Укр. ревм. журнал. – 2009. – № 3 (37). – С. 91–95.

105. Путінцев, В.Г. Пристрій для збору конденсату вологи видихнутого повітря [Текст] / В.Г. Путінцев, Р.В. Розумний // Державний Патент України на винахід № 48672 А. – Бюл. № 8, 2002 р.

106. Райхер, И. П. Клиническая эффективность использования пентоксифиллина для коррекции цитокинового дисбаланса у больных ХОЗЛ,

перенесших туберкулез [Текст] / И. П. Райхер // Питання експериментальної та клінічної медицини. – 2010. – № 14. – С. 158–164.

107. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA [Текст] – М.: Медиасфера, 2002. – 312 с.

108. Ревякина В.А. Возможности глюкозаминилмурамилдипептида в лечении atopических заболеваний у детей [Текст] / В.А. Ревякина, И.Г. Козлов, Е.В. Воронина // Вопросы практической педиатрии. – 2009. – Т. 4. – № 4. – С. 42–49.

109. Реологические свойства крови и тяжесть дыхательной недостаточности при обострении хронического обструктивного бронхита (ХОБ) [Текст] / А.В. Лутай, Е.Г. Ефимова, В. А. Бобков [и др.] // Сборник резюме XI Национального конгресса по болезням органов дыхания. – Москва, 2001. – С. 104.

110. Решетникова, Л.К. Повышение эффективности лечения хронической обструктивной болезни легких, ассоциированной с дисбактериозом кишечника [Текст] / Л.К. Решетникова, Л.В. Круглякова, М.В. Сулима // Сборник трудов конгресса. XXVI Национальный конгресс по болезням органов дыхания / Под ред. акад. А.Г. Чучалина – М.: ДизайнПресс, 2016. – С. 189–190.

111. Рогозян, Б.Н. Влияние аппликации из водорослей на показатели цитокинового статуса при санаторно-курортном лечении больных остеоартрозом [Текст] / Б.Н. Рогозян // Цитокины и воспаление. – 2010. – Т. 9, № 4. – С. 1113–1114.

112. Роль лейкотриенов в развитии бронхообструктивного синдрома детей [Текст] / Е. И. Юлиш, О. Е. Чернышева, А. С. Тюрина [и др.] // Здоровье ребенка. – 2013. – № 5(48). – С. 102–105.

113. Роль матриксной металлопротеиназы-9 в патогенезе остеопороза у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / Е.А. Кочеткова, Л.Г. Угай, Ю.В. Майстровская [и др.] // Терапевт. архив. – 2012. – Т.84, № 9. – С. 37–40.

114. Роль курения в развитии системной вазомоторной дисфункции эндотелия у больных ХОБЛ [Текст] / О.В. Жила, Н.Л. Шапорова, М.А. Меншутина, В.В. Ачкасова // Земский врач. – 2012. – № 4. – С. 67–69.

115. Роль системного воспаления и эндотелиальной дисфункции в разви-

тии левожелудочковой недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / Н.А. Кузубова, А.Ю. Гичкин, Е.А. Суркова, О.Н. Титова // Пульмонология. – 2013. – № 4. – С. 41–45.

116. Роль цитокинов в патогенезе остеоартроза [Текст] / Л.Ю. Широкова, С.М. Носков, О.М. Паруля О.Г. Козлова [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2010. – Т. 9, № 4. – С. 16–19.

117. Рябов, Г.А. Роль оксида азота как регулятора клеточных процессов при формировании полиорганной недостаточности [Текст] / Г.А. Рябов, Ю. М. Азизов // Анестезиология и реаниматология. – 2001. – № 1. – С. 8–13.

118. Свінціцький, А.С. Сучасні засади діагностики та лікування остеоартрозу колінних суглобів [Текст] / А.С. Свінціцький // Практикуючий лікар. – 2013. – № 4. – С. 7–14.

119. Сизякина, Л.П. Эффективность иммуномодулирующей терапии у детей с бронхиальной астмой, с сопутствующим синдромом вторичной иммунной недостаточности [Текст] / Л.П. Сизякина, Е.О. Урбан // Сб. рефератов научных статей. – М.: «Тактик-Студио», 2009. – С. 18–22.

120. Скрипнік Л.М. Хронічне обструктивне захворювання легень у осіб, що курять. Особливості клінічного перебігу та імунологічних змін [Текст] / Л. М. Скрипнік // Архів клінічної медицини. – 2013. – № 1 (19). – С. 82–84.

121. Слободський, В.А. Досвід застосування препарату Тівортін® аспартат при лікуванні пацієнтів зі стабільною стенокардією напруження [Текст] / В.А. Слободський // Укр. мед. часопис. – 2009. – № 5(73). – С. 40–43.

122. Современные возможности мониторинга и подбора антиагрегантной терапии у больных хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / Е.В. Привалова, Н.А. Кузубова, Т.В. Вавилова и др. // Пульмонология. – 2011. – № 3. – С. 59–63.

123. Согласованные рекомендации по применению антихолинергического препарата длительного действия тиотропия в терапии бронхиальной астмы [Текст] / А.Г. Чучалин, С.Н. Авдеев, З.Р. Айсанов [и др.] // Пульмонология. – 2015. – № 2. – С. 143–150.

124. Танченко, О.А. Особенности антиоксидантной системы при хронической обструктивной болезни легких, ассоциированной с метаболическим синдромом [Текст] / О.А. Танченко, С.В. Нарышкина, М.А.Штарберг // Сборник трудов конгресса. XXVI Национальный конгресс по болезням органов дыхания;

Под ред. акад. А.Г. Чучалина – М.: ДизайнПресс, 2016. – С. 205.

125. Тарасова, О.В. Клинико-иммунологические эффекты ликопида в комплексной терапии больных профессиональной бронхиальной астмой, сочетанной с инфекцией [Текст] / О.В. Тарасова // Автореф. дисс. на соискание научн. степени канд. мед. наук. – М.: 2001. – 24 с.

126. Терещинская, М.А. Теоретические и практические аспекты применения L-аргинина с целью профилактики цереброваскулярной патологии [Текст] / М.А. Терещинская // Укр. медичний часопис. – 2011. – № 5 (85). – С. 97–109.

127. Тест с шестиминутной ходьбой и его корреляция с качеством жизни, функцией внешнего дыхания у больных с посттуберкулезными изменениями / М. И. Чушкин, О. Н. Отс, С. Ю. Мандрыкин [и др.] // Пульмонология. – 2013. – № 2. – С. 69–73.

128. Трофименко, И.Н. Предикторы тяжелой одышки у больных хронической обструктивной болезнью легких средней степени тяжести [Текст] / И.Н. Трофименко, Б.А. Черняк // Пульмонология. – 2014. – № 2. – С. 55–59.

129. Трофимов, В.И. Патогенетические основы холинолитической терапии и возможные механизмы ее потенцирования под влиянием β_2 -адреномиметиков [Текст] / В.И. Трофимов // Пульмонология. – 2014. – № 2. – С. 91–99.

130. Ударцев, Е.Ю. Оценка иммунологических показателей при лечении больных с посттравматическим остеоартрозом с применением радонотерапии [Текст] / Е.Ю. Ударцев // Мед. иммунология. – 2012. – Т.14, № 3. – С. 243–248.

131. Ударцев, Е.Ю. Роль воспаления в патогенезе посттравматического остеоартроза [Текст] / Е.Ю. Ударцев // Цитокины и воспаление. – 2011. – Т.10, № 3. – С. 82–87.

132. Урбан, Е.О. Эффективность иммуномодулирующей терапии у детей с бронхиальной астмой с сопутствующим синдромом вторичной иммунной недостаточности [Текст] / Е.О. Урбан // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук – Ростов-на-Дону, 2004. – 24 с.

133. Уровень цитокинов в плазме крови некурящих и курящих пациентов с хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / А.Г. Кадушкин, А.Д. Каганович, Л.В. Картун // Пульмонология. – 2013. – № 6. – С. 27–32.

134. Уровень эйкозаноидов в крови при остеоартрозе у шахтеров [Текст] / И.А. Козинская, О.В. Синяченко, В.К. Гринь, Е.Д. Егудина // Укр. терапевт. журн. – 2005. – № 2. – С. 9–11.

135. Фархутдинов, Ш.У. Состояние системного иммунитета у больных хронической обструктивной болезнью легких при использовании иммунокорректора интерферона [Текст] // Сборник трудов конгресса. XXVI Национальный конгресс по болезням органов дыхания; Под ред. акад. А.Г. Чучалина – М.: Ди-зайнПресс, 2016. – С. 215.

136. Фенотипы больных хронической обструктивной болезнью легких [Текст]/ А.В. Аверьянов, А.Г. Чучалин, А.Э.Поливанова [и др.] // Терапевт. архив. – 2009. – № 3. – С. 9–15.

137. Фещенко, Ю.И. Место хронического воспаления в патогенезе хронической обструктивной болезни легких [Текст] / Ю.И. Фещенко, Л.А. Яшина // Здоров'я України. – 2008. – № 3 (1). – С. 20–21.

138. Фещенко, Ю.И. Хроническое обструктивное заболевание легких в Украине: успехи и поражения // Здоров'я України. – 2010. – тематичний номер. – С. 14–15.

139. Фещенко, Ю.И. Новая редакция глобальной инициативы по ХОЗЛ // Укр. пульмонол. журн. – 2012. – № 2. – С. 6–8.

140. Фещенко Ю.І. Хронічне обструктивне захворювання легень та супутня депресія – важлива медико-соціальна проблема [Текст] / Ю.І. Фещенко, Л.О. Яшина, О.В. Поточняк // Укр. пульмонол. журн. – 2013. – № 3 (додаток). – С. 56–58.

141. Фещенко, Ю.И. Диагностика и контроль гиперинфляции легких у больных хроническим обструктивным заболеванием легких [Текст] / Ю.И. Фещенко, Л.А. Яшина, С.Г. Опимах // Укр. пульмонол. журн. – 2014. – № 1. – С. 12–17.

142. Физическая тренировка – универсальный метод легочной реабилитации больных хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / Н.Н. Мещерякова, А.С. Белевский, А.В. Черняк [и др.] // Терапевт. архив. – 2012. – Т. 84, № 3. – С. 17–21.

143. Флурбипрофен при лечении остеоартроза [Текст] / Т.С. Силантьева, Г.П. Иванова, Т.М. Костюченко, М.Ф. Полудненко // Укр. ревматол. журн. – 2013. – № 1 (51). – С. 26–32.

144. Хондропротекторы как патогенетически обоснованная терапия остеоартроза [Текст] / Л.В. Журавлева, Н.К. Александрова, В.А. Федоров [и др.] // Практикуючий лікар. – 2013. – № 4. – С. 15–21.

145. Хроническая обструктивная болезнь легких: Рекомендации Московс-

кого отделения Российского респираторного общества для врачей первинного звена [Текст] / Под ред. А.С.Белевского. – М: Российское респираторное общество, 2016. – 16 с.

146. Хроническая обструктивная болезнь легких от воздействия производственных аэрозолей [Текст] / О.С. Васильева, А.А. Гусаков, Е.Е. Гущина, Н.Ю. Кравченко // Пульмонология. – 2013. – № 3. – С. 49–55.

147. Черняев, А.Л. Варианты хронической обструктивной болезни легких с позиции патологоанатома [Текст] / А.Л. Черняев, М.В. Самсонова // Пульмонология. – 2013. – № 3. – С. 93–98.

148. Черняев, А.Л. Воспаление при хронической обструктивной болезни легких: молекулярные основы патогенеза [Текст] / А.Л. Черняев, М.В. Самсонова // Consilium Medicum Ukraina. – 2011. – Т. 5, № 1. – С. 9–14.

149. Черняк А.В. Хроническая обструктивная болезнь легких: функциональная диагностика [Текст] / А.В. Черняк // Пульмонология. – 2013. – № 3. – С. 111–116.

150. Чичасова Н.В., Мендель О.И., Насонов Е.Л. Остеоартроз как общетерапевтическая проблема [Текст] / Н.В. Чичасова, О.И. Мендель, Е.Л. Насонов // Русский медицинский журнал. – 2010. – № 11. – С. 729–734.

151. Чичасова, Н.В. Современные рекомендации по лечению остеоартроза [Текст] / Н.В. Чичасова // Consilium Medicum. – 2016. – № 2. – С. 1–5.

152. Чоп'як В. В. Лікопід: новий імуномодулятор [Текст] / В.В. Чоп'як // Укр. мед. часопис. – 2010. – № 6 (80). – С. 62.

153. Чучалин А.Г. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (GOLD) [Текст] – М.: Атмосфера, 2007.

154. Чучалин, А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания [Текст] / А. Г. Чучалин // Здоров'я України. – 2010. – № 2 (231). – С. 26–27.

155. Чучалин А.Г. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких [Текст] / А.Г. Чучалин, С.Н. Авдеев, З.Р. Айсанов, А.С. Белевский [и др.] // Пульмонология. – 2014 – № 3. – С. 15–54.

156. Чучалин, А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания [Текст] / А.Г. Чучалин // Пульмонология. – 2008. – № 2. – С. 5–14.

157. Шавловская, О.А. Обзор зарубежной литературы по применению хондроитина сульфата [Текст] / О.А. Шавловская // Острые и неотложные состояния в практике врача. – 2013. – № 1. – С. 47–51.
158. Шмелев, Е.И. Современные возможности коррекции одышки у больных хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / Е.И. Шмелев // Пульмонология. – 2013. – № 6. – С. 79–84.
159. Шмелев, Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания [Текст] / Е.И. Шмелев // Пульмонология. – 2007. – № 2. – С. 5–9.
160. Шостак, Н.А. Остеоартроз – клиническая проблема, диагностика, подходы к терапии [Текст] / Н.А. Шостак, Н.Г. Правдюк // Неврология/ревматология (Приложение к журналу Consilium Medicum). – 2012. – № 1. – С. 45–49.
161. Шостак Н.А. Остеоартроз-2013 – новые направления в лечении [Текст] / Н.А. Шостак // Фарматека. – 2013. – № 7. – С. 17–22.
162. Эндотелиальная функция и полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента у больных ХОБЛ [Текст] / К.И. Мартынюк, С.В. Писаренко, А.М. Варзарь, А.М. Московчук и др. // Сборник трудов конгресса. XXVI Национальный конгресс по болезням органов дыхания; Под ред. акад. А.Г. Чучалина – М.: ДизайнПресс, 2016. – С. 196.
163. Ячник, А.И. Возможности коррекции метаболизма оксида азота при нарушениях легочного кровообращения [Текст] / А.И. Ячник // Здоров'я України. – 2010. – № 2 (червень). – С. 31.
164. Ячник, А.І. Про клінічну класифікацію недостатності кровообігу у пацієнтів з захворюваннями легень [Текст] // Матер. VII національного конгресу кардіологів України (тези наук. доп.), 21-24 вересня 2004 р. – Дніпропетровськ, 2004. – С. 391.
165. Ячник, А.І. Фізіологічні аспекти оксиду азоту при порушеннях легеневого кровообігу та роль L-аргініну в корекції його синтезу [Текст] / А.І. Ячник, М.І. Гуменюк, А.Д. Чопчик // Укр. пульмонол. журн. – 2008. – № 1. – С. 40–43.
166. Ячник, А.І. Терапія тяжкого загострення хронічного обструктивного захворювання легень [Текст] / Ячник А.І. // Здоров'я України. – 2012. – № 4 (20). – С. 32–33.

167. Яшина, Л.А. Опережая ХОЗЛ на шаг / Л.А. Яшина, Т.А. Перцева, Н.Н. Островский [Текст] // Здоров'я України. – 2012. – № 4 (20). – С. 8–10.
168. Abdelhamed, A.I. Effect of an L-arginine-enriched medical food (Heart-Bars) on endothelial function and platelet aggregation in subjects with hypercholesterolemia / A.I. Abdelhamed, S.E. Reis, D.C. Sane [et al.] // Am. Heart J. – 2003. – № 145(3). – P. E15.
169. Abramson, S.B. Inflammation in osteoarthritis // The Journal of Rheumatology. – 2004. – Vol. 31. – P. 70-76.
170. Adatia A. Osteoarthritis of the knee and hip. Part I: etiology and pathogenesis as a basis for pharmacotherapy / A. Adatia, K.D. Rainsford, W.F. Kean // J. Pharm. Pharmacol. – 2012. – Vol. 64. – P. 617–625.
171. Analysis of nitrate, nitrite, and nitrite/nitrate in biological fluids / L.C. Griess, D.A. Wagner, G. Glogowski [et al.] [Text] // Analyt. Biochem. – 1982. – Vol. 126. – P. 131–138.
172. [Anastassiades T.](#) Biochemical markers for osteoarthritis: from the present to the future and back to the past [Text] / T. [Anastassiades](#), K. [Rees-Milton](#) [Text] // [J. Rheumatol.](#) — 2005. – Vol. 32, № 4. – P.578–579.
173. A new Approach to Prevention of Knee Osteoarthritis: Reducing Medical Load on the Contralateral Knee [Text] / R.K. Jones, G.J. Chapman, A.H. Findlow [et al.] // J. Rheumat. – 2007. – Vol 40 (3). – P. 309–315.
174. A pilot trial of pentoxifylline in nonalcoholic steatohepatitis [Text] / L.A. Adams, C. O. Zein, P. Angulo [et al.] // Am. Journal Gastroenterology. – 2004. – Vol. 99. – P. 2365–2368.
175. Barnes, P. Theophylline in chronic obstructive pulmonary disease: new horizons [Text] / P. Barnes // Proc. Am. Thorac. Soc. – 2005. – Vol. 2. – P. 334–339.
176. Barnes, P.J. Chronic obstructive pulmonary disease effects beyond the lungs [Text] / P.J. Barnes // PLoS Med. – 2010. – № 7 (3). – P. 100–102.
177. Barnes, P.J. Systemic manifestations and comorbidities of COPD [Text] / P.J. Barnes, B.R. Celli // Eur. Respir. J. – 2009. – Vol. 33. – P. 1165–1185.
178. Bednarz, B. Effects of oral L-arginine supplementation on exercise-induced QT dispersion and exercise tolerance in stable angina pectoris [Text] / B. Bednarz, R. Wolk, T. Chamiec // Int. J. Cardiol. – 2000. – № 75 (2–3). – P. 205–210.
179. Benneli, K.L. Management of osteoarthritis of the knee [Text] / K.L. Benneli, D.J. Hunter, R.S. Hinman // B. M. J. – 2012. – Vol. 345. – e4934.

180. Beta-2-adrenergic receptor genetic polymorphisms and short term bronchodilator responses in patients with COPD [Text] / N. Hizawa, H. Makita, Y. Nasuhara [et al.] // *Chest*. – 2007. – Vol. 132, № 5. – P. 1485–1492.

181. Bijlsma, J.W. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice [Text] / J.W. Bijlsma, F. Berenbaum, F.P. Lافeber // *Lancet*. – 2011. – Vol. 377. – P. 2115–2126.

182. Böger, R.H. The pharmacodynamics of L-arginine [Text] / R.H. Böger // *J. Nutr.* – 2007. – № 137(6 Suppl 2). – P. 1650S–1655S.

183. Born, G. V. R. Quantitative investigation into the aggregation of blood platelets [Text] / G. V. R. J. Born // *Physiology*. – 1962. – № 1. – P. 67–68.

184. Bryan, N.S. Discovery of the nitric oxide signaling pathway and targets for drug development [Text] / N.S. Bryan, K. Bian, F. Murad // *Frontiers in Bioscience*. – 2009. – № 14. – P. 1–18.

185. Clinical Phenotypes of COPD: Identification, Definition and Implications for Guidelines [Text] / M. Miravitlles, J.J. Soler-Cataluña, M. Calle et al. // *Arch Bronconeumol.* – 2012. – Vol. 48 (3). – P. 247–257.

186. Chemotactic mediators of Th1 T-cell trafficking in smokers and COPD patients [Text] / S. Bronzyna, J. Ahern, J. Hodge [et al.] // *COPD*. – 2009. – Vol. 6, № 1. – P. 4–16.

187. Cheyne, L. Tiotropium versus ipratropium bromide for chronic obstructive pulmonary disease [Text] / L. Cheyne, M.J. Irvin-Sellers, J. White // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2015. – Vol. 22 (9). CD009552.

188. Combined bronchodilators (tiotropium plus olodaterol) for patients with chronic obstructive pulmonary disease [Text] / W.H. Ramadan, W.K. Kabbara ,G.M. El Khoury, S.A. Al Assir // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2015. – Vol. – 30(10). – P. 2347–2356. doi: 10.2147/COPD.S88246. eCollection 2015. Review.

189. Conaghan P.G. Care and management of osteoarthritis in adults: summary of NICE guidance [Text] / P.G. Conaghan, J. Dickson, R.L. Grant // *British Medical Journal*. – 2008. – Vol. 336. – P. 502–503.

190. Change in self-reported outcomes and objective physical function over 7 years in middle-aged subjects with or at high risk of knee osteoarthritis [Text] / E.M. Roos, A.B. Bremander, M. Englund [et al.] // *Ann. Reum. Dis.* – 2008. – Vol. 67. – P. 505–510.

191. Chong, J. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease [Text] / J. Chong, B. Leung, P. Poole // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2013. – Issue 11. Art. No.: CD002309. doi:10.1002/14651858.CD002309.pub4.

192. Combination inhaled steroid and long - acting beta2 - agonist in addition to tiotropium versus tiotropium or combination alone for chronic obstructive pulmonary disease [Text] // Maria Ximena Rojas - Reyes, Olga M García Morales, Rodolfo J Dennis, Charlotta Karner // Cochrane Database Syst Rev. – 2016. – Vol. 6(6). CD008532.

193. Comparative efficacy of aclidinium versus glycopyrronium and tiotropium, as maintenance treatment of moderate to severe COPD patients: a systematic review and network meta-analysis [Text] / A. Karabis, L. Lindner, M. Mocarski, E. Huisman, A. Greening // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. – 2013. – Vol. 8. – P. 405–423. doi:10.2147/COPD.S48967. Epub 2013 Sep 9.

194. COPD, bone metabolism and osteoporosis [Text] / A. Lehouck [et al.] // Chest. – 2011. – Vol. 21. – P. 1341–1349.

195. COPD phenotypes on computed tomography and its correlation with selected lung function variables in severe patients [Text] / S. Da Silva, I.A. Paschoal, E.M. De Capitani [et al.] // International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. – 2016. – Vol. 11(1). – P. 503–513.

196. Current status of research on osteoporosis in COPD: a systemic review / L. Groat-Verboom, E.F. Wouters, F.W. Smeenk [Text] // Eur. Respir. J. – 2009. – Vol. 34, № 1. – P. 209–218.

197. Decreased T-lymphocyte infiltration in bronchial biopsies of subjects with severe chronic obstructive pulmonary disease [Text] / A. Di Stefano, A. Capelli, M. Lusuardi et al. // Clin. Exp. Allergy. – 2001. – Vol. 31 (6). – P. 893–902.

198. Definition, epidemiology and natural history of COPD [Text] / G.Viegi, F. Pistelli, D.L. Sherrill [et al.] // Eur. Respir. J. – 2007. – Vol. 30. – P. 993–1013.

199. Dhillon, S. Tiotropium/Olodaterol: A Review in COPD [Text] / S. Dhillon // Drugs. – 2016. – Vol. 76(1). – P. 135–46. doi: 10.1007/s40265-015-0527-2.

200. Digeon, M. Detection of circulating immune complexes in human sera by simplified assays with polyethylens glucol [Text] / M. Digeon, M. Laver // Immunological methods. – 1977. – № 16. – P. 135-138.

201. Does roflumilast decrease exacerbations in severe COPD patients not con-

trolled by inhaled combination therapy? The REACT study protocol [Text] / P.M. Calverley, F.J. Martinez, L.M. Fabbri et al. // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2012. – Vol. 7. – P. 375–382.

202. Domogala-Kulawik, J. CD 4+/CD25+ cells in systemic inflammation in COPD [Text] / Domogala-Kulawik J., Hoser G., Dabrowska M. [et al.] // *Scand. J. Immunol.* – 2011. – Vol. 73 (1). – P. 59–65.

203. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study [Text] / N.R. Anthonisen, J.E. Connett, J.P. Kiley [et al.] // *JAMA.* – 1994. – Vol. 272 (19). – P. 1497–1505.

204. Effects of indacaterol/glycopyrronium (QVA149) on lung hyperinflation and physical activity in patients with moderate to severe COPD: a randomised, placebo-controlled, crossover study (The MOVE Study) BMC [Text] / H. Watz, C. M. Mailänder, M. Baier, A. Kirsten // *Pulm. Med.* – 2016. – Vol. 16(1). – P. 95. doi:10.1186/s12890-016-0256-7.

205. Efficacy and Safety of an Aclidinium Bromide Treatment for 12 Weeks or Longer in Patients with Moderate-To-Severe COPD: A Meta-Analysis [Text] / Y. Zou, J. Xiao, D.H. Yang, J. Li, Q. Chen// *COPD* – 2016. – Vol. 13(4). – P. 499–508. Epub 2016 Feb.

206. Elixhauser, A. Readmissions for Chronic Obstructive Lung Disease, 2008 [Electronic Resource] / A. Elixhauser, D. Au, J. Podulka // *HCUP Statistical Brief # 121*. September, 2011 Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, M.D. Режим доступа: <http://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb121.pdf>.

207. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease / Chapman K.R., Mannino D.M., Soriano J.B. [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 188–207.

208. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis [Text] / W. Zhang, M. Doherty, G. Peat [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* 2003. – Vol. 69. – P. 483–489.

209. EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis [Text] / L. Fernandes, K.V. Hagen, J.W. Bijlsma [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2013. – Vol. 72. – P. 1125–1335.

210. Extrafine beclometasone dipropionate/formoterol fumarate: a review of its effects in chronic obstructive pulmonary disease [Text] / D. Singh, M. Corradi, M. Spinola, S. Petruzzelli [et al.] // *NPJ Prim Care Respir Med.* – 2016. – Vol. 16(26).

16030. doi:10.1038/npjpcrm.2016.30. Review.

211. Feniuk, L. Leukotrienes and other lipoxygenase products [Text] / L. Feniuk, T. Kennedy, C. Whelan // *Brit. Med. J.* – 2001 – Vol. 258. – P. 108–112.

212. Fletcher, C. The natural history of chronic airflow obstruction [Text] / C. Fletcher, R. Peto // *Br. Med. J.* – 1977. – Vol. 1. – P. 1645–1648.

213. Garcia-Aymerich J. Phenotypic heterogeneity of chronic obstructive pulmonary disease [Text] / J. Garcia-Aymerich, A. Agusti, J. A. Barbera [et al.] // *Arch. Bronconeumol.* – 2009. – Vol. 45 (3). – P. 129–138.

214. Genetic associations in peripheral joint osteoarthritis and spinal degenerative disease: a systematic review [Text] / Ryder J.J., Garrison K., Song F. [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2008. – Vol. 67. – P. 584–591.

215. Gibson, P.G. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are the features and how important is it? [Text] / P.G. Gibson, J.L. Simpson // *Thorax.* – 2009. – Vol. 64. – P. 728–735.

216. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases [GOLD]. Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease NHBLI WHO workshop report [Electronic Resource] / WHO, 2013. – Режим доступа: [http:// www.goldcopd.com/](http://www.goldcopd.com/).

217. Glisten Study Group Glycopyrronium once-daily significantly improves lung function and health status when combined with salmeterol/fluticasone in patients with COPD: the GLISTEN study, a randomised controlled trial [Text] / P.A. Frith, P.J. Thompson, R. Ratnavadivel [et al.] // *Thorax.* – 2015. – Vol. 70(6). – P. 519–527. doi:10.1136/thoraxjnl-2014-206670. Epub 2015 Apr 3.

218. Glycopyrronium bromide for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease [Text] / G.G. Riario-Sforza, E. Ridolo, E. Riario-Sforza, C. Incorvaia // *Expert Rev Respir Med.* – 2015. – Vol. 9 (1). – P. 23–33. doi:10.1586/17476348.2015.996133. Epub 2014 Dec 30.

219. Greake J.B. Indacaterol, a once-daily beta2-agonist, versus twice-daily beta2-agonists or placebo for COPD [Text] / J.B. Greake // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2015. – Vol. 10(1). CD010139.

220. Groat-Verboom, L. Current status of research on osteoporosis in COPD: a systemic review [Text] / L. Groat-Verboom, E.F. Wouters, F.W. Smeenk // *Europ. Respir. J.* – 2009. – Vol. 34, №1. – P. 209–218.

221. Heidari, B. Knee osteoarthritis diagnosis, treatment and associated factors

of progression: Part II [Text] / B. Heidari // *Caspian J. Intern. Med.* – 2011. – Vol. 2. – P. 205–212.

222. High hospital burden in overlap syndrome of asthma and COPD [Text] / H. Andersen, P. Lampela, A. Nevanlinna [et al.] // *Clin. Respir. J.* – 2013. – Vol. 7. – P. – 342–346.

223. Huskisson, E.C. Measurement of pain [Text] / E.C. Huskisson // *J. Rheumatol.* – 1982. – Sep–Oct. – Vol. 9, № 5. – C. 768–769.

224. High prevalence of emphysema and its association with BMI: a study of smokers with normal spirometry [Text] / G. Stratelis, S.G. Fransson, B. Schmekel [et al.] // *Scand. J. Prim. Health Care.* – 2008. – Vol. 26(4). – P. 241–247.

225. Inflammatory response in patients with active and inactive osteoarthritis [Text] / A. [Toncheva](#), M. [Remichkova](#), K. [Ikonomova](#) [et al.] // [Rheumatol. Int.](#) — 2009. — Vol. 29, № 10. – P. 1197–1203.

226. Increase in fasting vascular endothelial function after short-term oral L-arginine is effective when baseline flow-mediated dilation is low, a meta-analysis of randomized controlled trials [Text] / Bai Y., Sun L., Yang T. [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2009 – № 89 (1). – P. 77–84.

227. Imaging of osteoarthritis [Text] / A.G. Fuermazi, D. Hayashi, F. Eckstein [et al.] – *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* – 2013. – Vol. 39. – P. 67–105.

228. Imbalance between levels of nitrogen oxides and peroxynitrite inhibitory activity in chronic obstructive pulmonary disease [Text] / H. Kanasawa, S. Shiraishi, K. Hirata, J. Yoshikawa // *Thorax.* – 2003. – Vol. 58, N 2. – P. 106–109.

229. Increasing prevalence of knee pain and symptomatic knee osteoarthritis. Paper presented at: American College of Rheumatology [Text] / U.D.T. Nguyen, Zhang Y., J. Nin [et al.] // *Association of Rheumatology Health Professionals Annual Scientific Meeting, Atlanta, G.A.* – 2010.

230. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia [Text]/ S. Suissa, V. Patenaude, F. Lapi, P. Ernst // *Thorax.* – 2013. – Vol. 68. – P. 1029–1036.

231. Jevsevor, D.S. Treatment of osteoarthritis of the knee: evidence-based guideline, 2-nd edition [Text] / D.S. Jevsevor // *J. Am. Acad. Orthop. Surg.* – 2013. – Vol. 21. – P. 571–576.

232. Kaplan, A.G. Applying the wisdom of stepping down inhaled corticosteroids in patients with COPD: a proposed algorithm for clinical practice [Text] / Kaplan A.G. // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2015. – Vol. 10. – P.

2535–2548.

233. Karadag, F. Biomarkers of systemic inflammation in stable and exacerbation phases of COPD [Text] / F. Karadag // *Lung*. – 2008. – V. 186 (6). – P. 403–409.

234. Karner, C. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease [Text] / C. Karner, J. Chong, P. Poole // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2014. – Vol. 7. Art. No.: CD009285. doi:10.1002/14651858.CD009285.pub3.

235. Kellgren, J.H. Radiological assessment of osteoarthritis [Text] / J.H. Kellgren, J.S. Lawrence // *Ann. Rheum. Dis.* – 1957. – Vol. 16. – P. 494–501.

236. Kellgren J.H. The epidemiology of chronic rheumatism: atlas of standard radiographs of arthritis [Text] / J.H. Kellgren, J.S. Lawrence // ed. Oxford: Blackwell Scientific, 1963.

237. Kharitonov, S.A. Use of exhaled nitric oxide as readout for inhaled corticosteroids efficacy [Text] / S.A. Kharitonov // *Астма та алергія*. – 2002. – № 2. – С. 8–16.

238. Knee osteoarthritis. Efficacy of a new method of contrast-enhanced musculo-skeletal ultrasonography in detection of synovitis in patients with knee osteoarthritis in comparison with magnetic resonance imaging [Text] / I.H. Song, D.R. Burmester, M. Backhaus [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2008. – Vol. 67. – P. 19–25.

239. Lequesne, M.G. The algofunctional indices for hip and knee osteoarthritis [Text] / M.G. Lequesne, G.P.M. Machado, M.A.M. Gignac, E.M. Badley // *J. Rheumatol.* – 1997. – Vol. 24. – P. 779–781.

240. Local and systemic cellular inflammation and cytokine release in chronic obstructive pulmonary disease [Text] / C. Moerman, V. Yeinen, M. Nguyen [et al.] // *Cytokine*. – 2011. – Vol. 56. – P. 298–304.

241. L-Arginine supplementation prolongs exercise capacity in congestive heart failure [Text] / B. Bednarz, T. Jaxa-Chamiec, J. Gebalska et al. // *Kardiol. Pol.* – 2004. – № 60(4). – P. 348–353.

242. L-arginine impacts pulmonary vascular structure in rats with an aortocaval shunt [Text] / W. Bing, D. Junbao, Q. Jianguang, L. [et al.] // *J. Surg. Res.* – 2002. – Vol. 108, №1. – P. 20–31.

243. The Role of Arginine in Infection and Sepsis [Text] / Y. C. Luiking, M. Poeze, G. Ramsay, N. E. P. Deutz // *J. Parenter. Enteral. Nutr.* – 2005. – Vol. 29. – P. S70–S74.

244. Local and systemic cellular inflammation and cytokine release in chronic obstructive pulmonary disease [Text] / C. Moerman, V. Yeinen, M. Nguyen [et al.] // Cytokine. – 2011. – Vol. 56. – P. 298–304.

245. Lovastatin enhances clearance of apoptotic cells (efferocytosis) with implications for chronic obstructive pulmonary disease [Text] / K. Morimoto, W.J. Janssen, M.B. Fessler et al. // J. Immune. – 2006. – Vol. 176 (12). – P. 7657–7665.

246. [Malemud, C. J.](#) Anticytokine therapy for osteoarthritis: evidence to date [Text] / C. J. [Malemud](#) // [Drugs Aging](#). – 2010. – Vol. 27, № 2. – P. 95–115.

247. Man, S.F. Effect of corticosteroids on systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease [Text] / S.F. Man, Sin D.D. // Proc Am Thorac Soc. – 2005. – Vol. 2, № 1. – P. 78–82.

248. Machado, G.P.M. Participation restrictions among older adults with osteoarthritis: a mediated model of physical symptoms, activity limitations, and depression [Text] / G.P.M. Machado, M.A.M. Gignac, E.M. Badley // Arthritis Rheum. – 2008. – Vol. 59 (1). – P. 129–135.

249. Mackenzie, I. S. Nitric oxide and cardiovascular effects: new insights in the role of nitric oxide for the management of osteoarthritis [Text] / I. S. Mackenzie, D. Rutherford, T. M. MacDonald // Arthr. Res. Ther. – 2008. – Vol. 10 (Suppl. 2). – P. 3.

250. Manchini, G. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusions [Text] / G. Manchini, A.O. Carbonar, J.H. Heremans // Immunochemistry. – 1965. – Vol. 2, № 3. – P. 235–254.

251. Matera, M.G. Specific role of combination aclidinium: formoterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease [Text] / M.G. Matera, A. Sanduzzi, M. Cazzola // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. – 2016. – Vol. 11. – P. 73–79. doi: 10.2147 // COPD.S78000. eCollection 2016. Review.

252. McKenzie S. Osteoarthritis – management options in general practice [Text] / S. McKenzie, A. Torkington // Aust. Fam. Physician. – 2010. – Vol. 39. – P. 622–625.

253. McKeage, K. Fluticasone furoate/vilanterol: a review of its use in chronic obstructive pulmonary disease [Text] / K. McKeage // Drugs. – 2014. – Vol. 74 (13). – P. 1509–1522. doi:10.1007/s40265-014-0269-6. Review.

254. Mc Connell, S. The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC): a review of utility and measurement properties [Text] / S. Mc Connell, P. Kolopack, A.M. Davis // Arthritis Rheum. – 2001. – Vol. 45. – P.

453–461.

255. Merashly, M. Management of knee osteoarthritis an evidence-based review of treatment options [Text] / M. Merashly, I. Uthman // J. Med. Liban. – 2012. – Vol. 60. – P. 237–242.

256. Modulation of intravariceal pressure with pentoxifylline: a possible new approach in the treatment of portal hypertension [Text] / E. Eleftheriadis, K. Kotzampassi, D. Koufogiannis [et al.] // J. Gastroenterology. – 1998. – Vol. 93 (12). – P. 2431–2435.

257. Neogi, T. Osteoarthritis prevention [Text] / T. Neogi, Y. Zhang // Curr. Opin. Rheumatol. – 2011. – Vol. 23. – P. 185–191.

258. Ng, N.T. Strategies for osteoarthritis [Text] / N.T. Ng, K.S. Heesch, W.J. Brown // Int. J. Behav. Med. – 2012. – Vol. 19. – P. 298–307.

259. Ni, H. Aclidinium bromide for stable chronic obstructive pulmonary disease [Text] / H. Ni, Z. Soe, S. Moe // Cochrane Database Syst. Rev. – 2014. – Vol. 19(9). CD010509. doi: 10.1002/ 14651858.CD010509.pub2.

260. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis. Part III. changes in evidence following systematic cumulative update of research publ. Jan. 2009 [Text] / W. Zhang, G. Nuki, R.W. Moskowitz, S. Abramsonet [et al.] // Osteoarthritis. Cartilage. – 2010. – Vol. 18, Issue 4. – P. 476–499.

261. O'Boyle G. Chemokine receptor CXCR3 agonist prevents human T-cell migration in a humanized model of arthritic inflammation [Text] / O'Boyle G., Fox C.R., Walden H.R. [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2012. – Vol. 109 (12). – P. 4598–4603.

262. Observational study to characterise 24-hour COPD symptoms and their relationship with patient-reported outcomes: results from the ASSESS study [Text] / M. Miravitlles, H. Worth, J. Cataluna [et al.] // Resp. Res. – 2014. – Vol. 15 (1). – P. 122–128.

263. One-year cost effectiveness of tiotropium versus ipratropium to treat COPD [Text] / J.B. Oostenbrink, M.P.M.H. Rutten van Molken, M. J. Al [et al.] // Eur. Respir. J. – 2004. – Vol. 23. – P. 241–249.

264. Osteoarthritis. Clinical and experimental aspects [Text] // Ed. J.-E. Reginster, J. –P. Pelletier, Y. Henrotin: Springer, 1999.

265. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind placebo-controlled trial [Text] / E. Akriviadis, R. Botla, W. Briggs

[et al.] // *Gastroenterology*. – 2000. – Vol. 119. – P. 1637–1648.

266. Pentoxifylline in vivo down-regulates the release of IL-1 beta, IL-6, IL-8 and tumour necrosis factor-alpha by human peripheral blood mononuclear cells [Text] / P. Neuner, G. Klosner, E. Schauer [et al.] // *J. Immunology*. – 2004. – Vol. 83. – P. 262-2677.

267. Pentoxifylline supression of tumor necrosis factor gene transcription [Text] / G. M. Doherty, J. Ch. Jensen, N. R. Alexander [et al.] // *J. Surgery*. – 2001. – Vol. 110 (2). – P. 192–198.

268. Plasma inflammatory mediators associated with bone metabolism in COPD [Text] / Bon P.J., Zhang Y., S.R. Duncan [et al.] // *COPD*. – 2010. – Vol. 7, №3. – P. 186–191.

269. Population Survey comparing older adults with hip versus knee pain in primary care [Text] / L. Linsell, K. Dawson, K. Zondervan [et al.] // DiMatteo M. Health beliefs, disease severity, and patients adherence: a meta-analysis / M. DiMatteo, K. Haskard, S. Williams // *Med. Care*. – 2007. – Vol. 45. – P. 521–528.

270. .Prediction of the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease, using the new GOLD classification: a study of the general population [Text] / P.Lange, J.L. Marott, J.Vestbo [et al.] // *AJRCCM*. – 2012. – Vol. 186 (10). – P. 976–981.

271. Prediction model for COPD readmissions: catching up catching out breath, and improving a national problem [Text] / A.A. Bravein, LuKasz K., Arvin P. [et al.] // *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives*. – 2012. – Vol. 2 (1). – P. 302–304.

272. Predictors of onset and progression of knee pain in adults living in the community. A prospective study [Text] / C. Jinks, K. P. Jordan, M. Blagojevic [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. – 2008. – Vol. 47. – P. 368–374.

273. Protective effects of total fraction of avocado/soybean unsaponifables on the structure changes in experimental dog osteoarthritis: ingibition of nitric oxide syn-tase and matrix metalloproteinase–13 [Text] / C. Boileau, J. Martel-Peletier Caron [et al.] // *Arthritis Research&Therapy*. – 2009. – P. 11–41.

274. Reid, M.C. Pharmacologic management of osteoarthritis-related pain in older adults [Text] / M.C. Reid, R. Shengelia, S.J. Parker // *Am. J. Nurs*. – 2012. – Vol. 112, Suppl. 1. – S38–43.

275. *Rheumatologia. Wielka Interna. Tom 9* / pod red. Mariusza Puszczewizca. [Text] – Warszawa Medical Tribune Polska, 2012. – 560 s.

276. Richett, P.G. Beneficial effects of massive weight loss on symptoms, joint biomarkers and systemic inflammation in obese patients with knee OA [Text] / P.G. Richett, C. Pointou, P. Garnerio // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2011. – Vol. 70. – P. 139–44.

277. Richmond, J.C. Surgery for osteoarthritis of the knee [Text] / J.C. Richmond // *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* – 2013. – Vol. 39. – P. 203–211.

278. Rodrigo G.J. Efficacy and safety of a fixed-dose combination of indacaterol and Glycopyrronium for the treatment of COPD: a systematic review [Text] / G.J. Rodrigo, V. Plaza // *Chest*. – 2014. – Vol. 146(2). – P. 309–317. doi: 10.1378/chest.13–2807.

279. Rodrigo, G.J. Systematic Review of the Efficacy and Safety of a Fixed-Dose Combination of Umeclidinium and Vilanterol for the Treatment of COPD [Text] / G.J. Rodrigo, H.A. Neffen // *Chest*. – 2015. – Vol. 148(2). – P. 397–407. doi:10.1378/chest.15–0084. Review.

280. van Zyl-Smit, R.N. Smoking and tuberculosis infection: chasing associations with imperfect exposure and outcome measures [Text] / R.N. van Zyl-Smit, M. Pai // *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. – 2013. – Vol. 17, № 11. – P. 1375–1376.

281. Predictors of hospital admission in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [Text] / S. Vidal, N. Gonzalez, I. Barrio [et al.] // *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. – 2013. – Vol. 17, № 12. – P. 1632–1637.

282. Severity and extent of osteoarthritis and low grade systemic inflammation as assessed by high sensitivity C-reactive protein [Text] / T. Sturmer, H. Brenner, W. Koenig [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2004. – Vol. 63. – P. 200–205.

283. Sex differences in osteoarthritis of the knee [Text] / B.D. Boyan, L. Tosi, R. Coutts [et al.] // *J. Am Acad. Orthop. Surg.* – 2012. – Vol. 20. – P. 668–669.

284. Shagam, J.Y. Medical imaging and osteoarthritis of the knee [Text] / J.Y. Shagam // *Radiol. Technol.* – 2011. – Vol. 83. – P. 37–56.

285. Sinusas, K. Osteoarthritis: diagnosis and treatment [Text] / K. Sinusas // *Am. Fam. Physician*. – 2012. – Vol. 85. – P. 49–56.

286. Smelter, E. New treatments for osteoarthritis [Text] / E. Smelter, M.C. Hochberg // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2013. – Vol. 25. – P. 310–316.

287. Smyth, L.J. CD4⁺-regulatory cells in COPD patients [Text] / Smyth L.J., Starkey C., Vestbo J. et al. // *Chest*. – 2007. – Vol. 132 (1). – P. 156–163.

288. Soler-Cataluca, J.J. The concept of control of COPD in clinical practice [Text] / J.J. Soler-Cataluca, B. Alcazar-Navarrete, M. Miravittles // International Journal of COPD – 2014. – Vol. 9 (1). – P. 1397–1405.

289. Spyrtos, D. Umeclidinium bromide/vilanterol combination in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a review [Text] / D. Spyrtos, L. Sichletidis // Ther. Clin. Risk Manag. – 2015. – Vol. 11. – P. 481–487. doi:10.2147/TCRM.S67491. eCollection 2015. Review.

290. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the knee [Text] / R. Altman, E. Asch, D. Bloch [et al.] // Arthritis Rheum. – 1986. – Vol. 29. – P. 1039–1049.

291. The American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip and knee [Text] / M.C. Hochberg, R.D. Altman, K.T. April [et al.] // Arthritis Care Res. – 2012. – Vol. 25. – P. 310–316.

292. The Effect on Total Mortality of Adding Inhaled Corticosteroids to Long-Acting Bronchodilators for COPD: A Real Practice Analysis in Italy [Text] / M.D. Martino, N. Agabiti, S. Cascini [et al.] // COPD – 2016. – Vol. 13(3). – P. 293–302.

293. The pathophysiology of osteoarthritis: a mechanical perspective on the knee joint [Text] / K.R. Vincent, B.P. Conrad, B.P. Bregly, H.K. Vinsent // P. M. R. – 2012. – Vol. 4, Suppl. 5. – 53–9.

294. The modulating effect of L-arginine on collagen metabolism of pulmonary artery in pulmonary hypertension induced by a left-to-right shunt [Text] / B. Wei, J. Du, J. Li, J. Qi [et al.] // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. – 2002. – Vol. 82. – P. 1273–1275.

295. Ulrik, C. Once-daily glycopyrronium bromide (Seebri Breezhaler®) for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [Text] / C. Ulrik // Expert Opin Pharmacother. – 2015. – Vol. 16(17). – P. 2653–2659. doi:10.1517/14656566.2015.1100171. Epub 2015 Dec 5.

296. Value of C-reactive protein in the assessment of erosive osteoarthritis of the hand [Text] / L. Punzi, R. Ramonda, F. Oliviero et al. // Ann. Reum. Dis. – 2005. – Vol. 64. – P. 955–957.

297. Vitamin D deficiency, smoking, and lung function in the Normative Aging Study [Text] / N.E. Lange, D. Sparrow, P. Vokonas, A.A. Litonjua // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2012. – Vol. 186 (7). – P. 616–621.

298. Vitamin D status and longitudinal lung function decline in the Lung Health

Study [Text] / K.M. Kunisaki, D.E. Niewoehner, R.J. Singh, J.E. Connett // Eur. Respir. J. – 2011. – Vol. 37(2). – P. 238–243.

299. Windmeier, C. Pharmacological aspects of pentoxifylline with emphasis on its inhibitory actions on hepatic fibrogenesis [Text] / C. Windmeier, A.M. Gressner // Gen. Pharmacology. – 2007. – Vol. 29, № 2. – P. 181–196.