

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

*На правах рукописи*

**ЛЯШЕНКО ЕЛЕНА ГРИГОРЬЕВНА**

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

14.01.04 – внутренние болезни

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание учёной степени  
доктора медицинских наук

Донецк 2022

Работа выполнена в Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького» (ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО), г. Донецк

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор  
**Мухин Игорь Витальевич**

Официальные оппоненты: **Черкесов Владимир Владимирович**, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник, Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Академия гражданской защиты», кафедра аварийно-спасательных работ и техники, профессор кафедры

**Сидоренко Юлия Владимировна**, доктор медицинских наук, доцент, Государственное учреждение Луганской Народной Республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки», кафедра пропедевтики внутренней медицины, профессор кафедры

**Белоглазов Владимир Алексеевич** – доктор медицинских наук, профессор, Медицинская академия им. С.И. Георгиевского (структурное подразделение) Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», заведующий кафедрой внутренней медицины № 2

Ведущая организация: Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, г. Донецк, МЗ ДНР

Защита состоится «8» июля 2022 года в 10.00 часов на заседании диссертационного совета Д 01.010.02 при ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Дзержинского, 43 а, e-mail: spec-sovet-01-010-02@dnmu.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16 (<http://dnmu.ru/>).

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 года.

Ученый секретарь  
диссертационного совета Д 01.010.02

Ракитская И.В.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Угольная промышленность остается базовой отраслью топливно-энергетического комплекса стран СНГ. Треть всего добываемого угля в Российской Федерации приходится на подземный способ (Шпагина Л. А., 2015). С повышением интенсивности ведения горных работ отмечается рост запыленности в подземных горных выработках, сопровождающийся увеличением содержания тонкодисперсных фракций в пылевом аэрозоле (Харитонов И. Л., 2018). Среднесменная концентрация пыли в очистных и подготовительных забоях колеблется от 30 до 240 мг/м<sup>3</sup>, а при неудовлетворительном функционировании средств гидрообеспыливания – может превышать технически допустимый уровень (Корнева М. В., 2017; Корнев А. В., 2019). Ухудшение пылевой обстановки приводит к повышенному риску и преждевременности развития профессиональных заболеваний пылевой этиологии (Савинова Т. А., 2000; Шилов В. В., 2015; Колпакова А. Ф., 2017; Kharitonov I. L., 2019). Профессиональные заболевания, связанные с воздействием на человека угольной пыли, являются одними из наиболее распространенных (15,89%) (Измеров Н. Ф., 2010; Земсков А. Н., 2017; Gulumian M., 2006; Rogliani P., 2018). Доля пневмокониозов и пылевого хронического обструктивного заболевания легких (ХОБЛ) в группе профессиональных заболеваний, индуцированных воздействием промышленных аэрозолей, достигает 42% (Орлова, Г. П., 2011; Чугунов В. В., 2013; Бондарев О. И., 2015). Наибольшее количество трудящихся угольных шахт работает в условиях аэрозолей преимущественно фиброгенного воздействия (Величковский Б. Т., 2003; Фомина В. С., 2010; Харитонов И. Л., 2019; Valvi D., 2012).

Статистика по пылевой ХОБЛ, как варианта профессиональной патологии у угольщиков отсутствует (Еселевич С. А., 2007; Панина С. С., 2011; Любченко П. Н., 2014). Лечение почти всегда сводится к назначению бронхолитиков короткого / продленного действия, муколитиков, ингаляционных глюкокортикоидных гормонов (ГКГ), реже – метилксантинов и системных ГКГ (Шпагина Л. А., 2015; Ерофеев М. П., 2017; Зайцев А. А., 2017). В своем большинстве эти меры позволяют удерживать или продлить ремиссионный период, в какой-то мере тормозить прогрессирование бронхообструктивного синдрома (Шпагина Л. А., 2005; Бобров С. В., 2011; Mazitova N. N., 2012; Maskay A. J., 2013). Вместе с тем, в повседневной терапии отсутствуют методы системного влияния, позволяющие воздействовать на ряд глобальных патогенетических механизмов формирования и/или прогрессирования ХОБЛ – локальное и системное воспаление, гипоксию, дислипидемию, микроциркуляцию, легочную гипертензию, состояние процессов тромбоагрегации (Shapiro S. D., 2005; O'Donnell D. E., 2006; He Z., 2010; Wedzicha J. A., 2015).

Дислипидемия – раннее и бессимптомное проявление атеросклероза, играющая важную роль в процессах формирования артериальной

гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), сосудистого и миокардиального ремоделирования (Бейгель Е. А., 2016; Wacker M. E., 2016; Корнев А. В., 2019). Распространенность её в общей популяции колеблется от 13 до 60%. Общность патогенетических взаимосвязей дислипидемии и ХОБЛ во многом остается не изученной (Wang M. T., 2013).

Гипербарическая оксигенация (ГБО) давно применяющаяся методика, преимущественно в ситуациях, требующих неотложных мер, таких, как острая / хроническая дыхательная недостаточность (Демуров Е. А., 2007; Д. Матьё, 2009; Петрова Е.А., 2010; Гринцова А.А., 2010). Однако, как метод патогенетического лечения при ХОБЛ прежде использовался редко, лишь при развитии недостаточности респираторного аппарата (Соболева Н.П., 2008; Ладария Е. Г., 2010).

Гипокси-гиперокситерапия (ГГТ) как дальнейшее развитие и совершенствование идеи интервальной нормобарической гипокситерапии, является одним из принципиально новых немедикаментозных направлений (Борисова О.Н., 2004; Айрапетова Н. С., 2017), которое совмещает в процессе выполнения процедуры чередующиеся периоды гипероксии и гипоксии, в результате чего через интимные механизмы формирования долгосрочной адаптации к гипоксии, достигается комплексное воздействие на комплекс патогенетических механизмов (включая липидный), участвующих в процессах формирования / прогрессирования ХОБЛ (Горанчук В. В., 2003; Билецкий С. В., 2007; Борукаева И. Х., 2009; Самойлов В. О., 2014).

### **Степень разработанности проблемы**

Несмотря на применяемые многочисленные медикаментозные средства и методы лечения пылевой ХОБЛ, наблюдается дальнейшее увеличение уровня заболеваемости, снижение качества жизни, все более ранняя инвалидизация, приносящая большой экономический ущерб обществу. В последние десятилетия наметилось снижение смертности практически от всех распространенных болезней, и только смертность от ХОБЛ в целом и ее пылевого варианта продолжает расти. Несмотря на впечатляющие успехи пульмонологии последних лет в изучении патогенеза и лечении пылевой ХОБЛ, достигнуть существенного снижения уровня заболеваемости и летальности не удастся (Шпагина Л. А., 2013). В основе клинкоморфологических изменений при ХОБЛ пылевой этиологии лежит комплекс сложных, многоуровневых, взаимно усугубляемых и до конца не изученных и не понятых механизмов, включающих метаболические, генетические, регенераторные, иммунные/аутоимунные, воспалительные, агрегационно-тромботические, оксидативные, сосудистые – присутствие которых приводит к прогрессированию хронического воспалительного процесса дыхательных путей с захватом легочной паренхимы и кровеносных сосудов (Кузьмина Л. П., 2013; Husebo G. R., 2016). Содружественные эффекты иммунокомпетентных и тканевых клеток, клеток крови, метаболических факторов способствуют гиперпластическим и пролиферативным реакциям с

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

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

#### **Задачи исследования:**

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

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

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

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

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

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

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

8. Определить интенсивность респираторного склероза при пылевой ХОБЛ, ассоциированной с дислипидемией и оценить в динамике наблюдения

влияние разных режимов лечения на сывороточный уровень маркера фиброобразования.

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

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

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

*Объект исследования:* патогенетические механизмы формирования пылевой ХОБЛ у больных с дислипидемией.

*Предмет исследования:* клинические симптомы и синдромы пылевой ХОБЛ с дислипидемией, лабораторные (воспалительные, иммунологические, аутоимунные, фагоцитарные, сосудистые, вязкостные, тромбоцитарно-агрегационные, регенераторные, метаболические) и инструментальные изменения, непосредственные и отдаленные результаты, показатели качества жизни под влиянием разных режимов медикаментозного и немедикаментозного лечения.

### **Научная новизна**

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

### **Теоретическое и практическое значение полученных результатов.**

На основании проведенного комплексного проспективного клинического, лабораторного и инструментального исследования у больных пылевой ХОБЛ, ассоциированной с дислипидемией, уточнены / установлены и комплексно систематизированы ранее малоизученные механизмы, выяснена их общность в патогенетических построениях при формировании и хронизации заболевания, оценена их динамика в процессе продолжительного

периода лечения с использованием сеансов традиционного лечения, ГБО и ГГТ, проанализированы критерии, позволяющие оценивать эффективность проводимых лечебных мероприятий, параметры качества жизни и прогностические маркеры.

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

#### **Положения, выносимые на защиту**

1. Пылевая ХОБЛ, ассоциированная с дислипидемией характеризуется ранним началом (по сравнению с не пылевым вариантом заболевания), прогрессивным характером бронхообструктивного синдрома, ранним присоединением лёгочной гипертензии, суправентрикулярными нарушениями ритма, признаками перегрузки / дилатации правых отделов сердца, проявлением относительной трикуспидальной и пульмональной регургитации, нарушением циркадного ритма регуляции АД в сторону недостаточной депрессии ночью, выраженным периферическим сосудистым спазмом, гемодинамически незначимыми нарушениями кровотока сосудов шеи, дислипидемией и признаками активации симпато-адреналовой и альдостероновой систем.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

тахикардального синдрома, сосудистого спазма, физиологизации суточного биоритма давления).

11. Включение ГТТ в длительную комплексную лечебную программу у больных пылевой ХОБЛ, ассоциированной с дислипидемией, в отличие от традиционного лечения и медикаментозного лечения с ГБО, позволило достоверно значимо снизить частоту негативных результатов лечения, госпитализаций, фатальных / нефатальных событий, нежелательных эффектов терапии, частоту обострений и увеличить длительность ремиссий, улучшить личностные и социальные компоненты качества жизни и 3-х летнюю выживаемость.

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

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

**Внедрение в практику результатов исследования.** Материалы работы внедрены в практику лечебных учреждений Донецкой Народной Республики – Республиканского центра профпатологии и реабилитации МЗ ДНР, учебно-научно-лечебного комплекса «Университетская клиника» ГОО

ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО, терапевтического отделения Центральной городской клинической больницы № 3 г. Донецка.

Научные разработки и материалы диссертации используются в учебном процессе на кафедрах внутренних болезней № 1 и 4, терапии ФИПО имени проф. А.И. Дядька ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО.

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

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 352 страницах машинописи, состоит из вступления, обзора литературы, раздела материалов и методов исследования, 11 разделов собственных исследований, анализа и обобщения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 361 источник (из них 239 – кириллицей и 122 – латиницей), иллюстрирована 4 рисунками и 58 таблицами.

### ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Материалы и методы исследования.** Для установления частоты развития пылевой ХОБЛ проспективно и ретроспективно (по данным анализа историй болезни и архивного материала) проанализированы результаты обследования 1032 мужчин, страдающих ХОБЛ. Из общей когорты лиц с ХОБЛ в исследование включен 361 (34,9%) больной ХОБЛ, из них 132 (36,6%) пациентов с ХОБЛ пылевой этиологии и гипер-/дислипидемией, а также 129 (35,7%) – с не пылевой формой заболевания и дислипидемией.

Верификация диагноза ХОБЛ и оценка степени тяжести проводилась в соответствии с критериями GOLD. Наличие ХОБЛ было подтверждено анамнестически и инструментально (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>)/форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ)<70%, прирост ОФВ<sub>1</sub><12% и < 200 мл при проведении пробы с β<sub>2</sub>-агонистом.

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

Критерии исключения / не включения: постинфарктные пациенты; наличие стенокардии напряжения 3-4 функциональных классов; наличие в анамнезе/статусе бронхиальной астмы, бронхоэктатической болезни,

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

В зависимости от наличия или отсутствия пылевого этиологического фактора ХОБЛ, группы больных были разделены на группу А (пациенты с пылевой ХОБЛ) и группу Б с непылевой ХОБЛ. Представители группы А, методом случайной выборки были распределены в 3 подгруппы, гомогенные по полу (все мужчины), возрасту ( $t=0,15$ ,  $p=0,86$ ), длительности и тяжести заболевания ( $t=0,45$ ,  $p=0,34$  и  $\chi^2=0,52$ ,  $p=0,30$  соответственно). 1а подгруппа ( $n=45$ ) включала пациентов, которые получали только базисную терапию продленным  $\beta_2$ -агонистом – тиотропиум бромидом и при необходимости ингаляционным ГКГ – беклометазоном дипропионатом (800 мкг/сутки). 2а подгруппа ( $n=44$ ) – получала аналогичное базисное лечение, но с проведением сеансов ГБО. 3а подгруппа ( $n=43$ ) получала такое же медикаментозное лечение и сеансы ГГТ. 4а подгруппа состояла из 40 условно здоровых мужчин аналогичного возраста.

Представители группы Б методом случайной выборки были распределены также в 3 подгруппы наблюдения, статистически однородные по полу (все мужчины), возрасту ( $t=0,10$ ,  $p=0,91$ ), длительности и тяжести заболевания ( $t=0,30$ ,  $p=0,50$  и  $\chi^2=0,43$ ,  $p=0,38$  соответственно). 1б ( $n=44$ ) подгруппа включала пациентов, которые получали только базисную терапию продленным  $\beta_2$ -агонистом – тиотропиум бромидом и при необходимости ингаляционный ГКГ – беклометазон дипропионат (800 мкг/сутки). 2б подгруппа ( $n=42$ ) получала аналогичное базисное лечение, но с проведением сеансов ГБО. 3б подгруппа ( $n=43$ ) получала такое же медикаментозное лечение с ГГТ. 4б подгруппа состояла из 40 условно здоровых мужчин аналогичного возраста. При необходимости все пациенты использовали короткодействующий  $\beta_2$ -агонист – сальбутамол в режиме «по требованию».

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

Следует отметить, что в каждой из групп (А и Б) присутствует своя группа условно здоровых (4а и 4б соответственно), что обусловлено статистически значимым различием среднего возраста у представителей групп с пылевой ХОБЛ и ее не пылевым вариантом. В контексте сказанного, средний возраст начала ХОБЛ у лиц с пылевым вариантом был статистически достоверно меньше (в среднем на 8 лет), чем у больных группы Б. Различия между пылевой и не пылевой ХОБЛ касались и тяжести

течения заболевания. Так, у представителей группы А достоверно чаще встречалась 3-я стадия болезни.

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

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

Сывороточную концентрацию липидов крови измеряли при помощи полного биохимического анализатора «Cobas 4000» (Япония) с использованием наборов фирмы «Roshe». Типирование липидемии проводили согласно рекомендациям экспертов ВОЗ (2000 г.).

Уровень С-реактивного белка определял при помощи набора фирмы «DAI» (США) путем проведения твердофазового иммуносорбентного анализа.

Изучение процессов микроциркуляции проводилось с использованием аппарата лазерной доплеровской флоуметрии – ЛАКК-2 (ООО НПФ «ЛАЗМА», Москва). Исследование проводилось в стандартных условиях тестирования с применением окклюзионной пробы. В качестве параметров, анализируемых при измерении тканевого кровотока рассматривали показатели базального кровотока: показатель микроциркуляции (ПМ, перф. ед.), среднее квадратичное отклонение (флакс, СКО, перф. ед.), коэффициент вариации (Кв, %), рассчитывался индекс эффективности микроциркуляции (ИЭМ) – интегральный показатель, характеризующий соотношение механизмов активной и пассивной модуляции кровотока, а также показатели амплитудночастотного спектра (вейвлет-преобразование). При проведении

окклюзионной пробы оценивался резерв кровотока (РК, %, – отношение ПМмакс к ПМисх (%)).

Исследование ФВД проводили в соответствии с рекомендациями Европейского респираторного общества методом спирографии. Исследование диффузионной способности легких (DLCO) проводили методом одиночного вдоха (пульмонологический комплекс Master Lab Pro, фирма-производитель «Jaeger», Германия).

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

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

Сонографию и доплерографию проводили при помощи универсального сонографа «Sonoscape S22», фирмы «Sonoscape Co», Китай.

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

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

Для выявления и оценки выраженности ГЛЖ в ходе ЭхоКГ-исследования в автоматическом режиме при помощи интегрированного в эхокардиограф программного обеспечения получали величину массы миокарда ЛЖ. При величине индекса миокарда ЛЖ  $> 125$  г/м<sup>2</sup> для мужчин и  $> 110$  г/м<sup>2</sup> – для женщин констатировали наличие ГЛЖ. С целью установления геометрической модели ЛЖ использовали показатель относительной толщины стенки ЛЖ (ОТС). При отсутствии признаков ГЛЖ и  $ОТС < 0,45$  имела место нормальная геометрия ЛЖ. При значениях  $ОТС > 0,45$  констатировали наличие концентрического ремоделирования. В случаях наличия ГЛЖ при  $ОТС \geq 0,45$  определяли концентрическую, а при  $ОТС < 0,45$  – эксцентрическую ГЛЖ.

Величину общего периферического сосудистого сопротивления

(ОПСС) рассчитывали по формуле:  $ОПСС = АД_{ср} - ЦВД \times 79,92 / МОК$  (дин  $\times$  с  $\times$  см<sup>-5</sup> / м<sup>2</sup>), где АД<sub>ср</sub> – среднее АД, ЦВД – системное венозное давление, МОК – минутный объем крови.

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

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

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

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

Эндотелиальную функцию сосудов оценивали по уровням в крови ЭТ-1, ТхА2, простагландина I2 (Pgl2), гуанилатмонофосфата (GMP) и NO. Их сывороточные концентрации определяли иммуноферментным способом (райдер «PR2100 Sanofi diagnostic pasteur» (Франция) с использованием наборов «Amersham pharmacia biotech» (Великобритания) и «ProCon» (Россия). Сывороточную концентрацию NO определяли при помощи реактива Грейса с использованием спектрофотометра «СФ-56» (Россия).

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

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

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

Для оценки параметров качества жизни пользовались русскоязычным опросником SF-36.

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

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

Всем больным в динамике (исходно, через 6 месяцев и 3 года) проводили общеклиническое обследование, которое включало: оценку клинических симптомов в баллах. Клиническая картина заболевания – наличие и выраженность кашля, мокроты, одышки, аускультативная картина в легких подсчитывалась с применением балльной системы выраженности каждого симптома, с последующим подсчетом кумулятивного индекса, представляющего сумму баллов всех клинических симптомов. Одышка: 0 баллов – отсутствие симптома, 1 балл – минимальное проявление признака, не ограничивающее активность, 2 балла – выраженное проявление признака, ограничивающее активность, 3 балла – симптом резко ограничивает активность. Кашель: 0 баллов – отсутствие симптома, 1 балл – только по утрам, 2 балла – редкие эпизоды в течение дня, 3 балла – почти постоянный (постоянный). Количество отделяемой мокроты: 0 баллов – отсутствие, 1 балл – скудное количество, непостоянно, 2 балла – скудное количество, постоянно, 3 балла – умеренное количество (до 50 мл) в течение дня, 4 балла – больше 50 мл в течение дня. Хрипы: 0 баллов – отсутствие симптома, 1 балл – единичные, исчезающие при покашливании, 2 балла – единичные, постоянные, 3 балла – множественные, постоянные. Ночная симптоматика: 0 баллов – отсутствие симптома; 1 балл – иногда, 2 балла – 1 раз в неделю, 3 балла – ежедневно.

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

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

**Результаты исследования и их обсуждение.** Среди вариантов кашля преобладающим был влажный, причем он чаще имел место у представителей группы Б. Напротив, у представителей подгрупп группы А чаще имела место экспираторная одышка с усилением в горизонтальном положении (до 40% случаев), что практически двукратно превышала подгруппы группы Б. Также статистически достоверно чаще в подгруппах группы А наблюдался удлиненный выдох в 2 раза чаще, чем у представителей группы Б. В подгруппах группы А достоверно чаще, чем в подгруппах группы Б выслушивались сухие свистящие и влажные хрипы, а также троекратно чаще при осмотре обнаруживались набухшие югулярные вены и шестикратно – увеличение размеров печени.

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

По результатам анализа параметров ФВД оказалось, что у больных, относящихся к группе А отмечены более низкие значения  $ОФВ_1$ , как по сравнению с группой контроля (4а), так и группой Б. Также достоверно ниже оказались показатели ФЖЕЛ, максимальная объемная скорость потока (МОС) и ЖЕЛ. В этой группе величина аэродинамического сопротивления воздуха, напротив, была достоверно больше, чем в подгруппах группы Б, а процессы альвеолярной диффузии хуже, чем в группе сравнения. Приведенные данные свидетельствуют в пользу более тяжелого течения бронхиальной обструкции, о чем и свидетельствуют как скоростные показатели, прежде всего величина  $ОФВ_1$  и МОС, так и величина аэродинамического сопротивления.

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

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

представителей группы Б, напротив, преобладающим вариантом была минимальная легочная гипертензия.

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

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

При оценке частоты подтипов ремоделирования в динамике лечения, оказалось, что в подгруппе 1а достоверно увеличилась частота концентрической ГЛЖ и появились 2 случая эксцентрической ГЛЖ на фоне снижения нормальной геометрии. Перечисленные изменения отражают прогрессирующее течение миокардиального ремоделирования, которое характеризуется преобладанием гипертрофических процессов ЛЖ.

ГБО как компонент лечения больных пылевой ХОБЛ не оказывала достоверного влияния на большинство изучаемых параметров. В подгруппе 1а происходил постепенный регресс численности нормальной геометрии и трансформации ее в преимущественно гипертрофический вариант. Лечение в подгруппе 3а не сопровождалось достоверными изменениями частоты вариантов ремоделирования, что может указывать на «стабилизирующий» эффект ГТТ.

В подгруппе 1б имела место тенденция увеличения частоты ГЛЖ за счет снижения частоты нормальной геометрии. В подгруппе 2б частота нормальной геометрии снижалась, по всей вероятности, за счет уменьшения численности группы больных и при отсутствии значимого прироста частоты концентрической ГЛЖ. В подгруппе 3б частота концентрической ГЛЖ

достоверно снизился, но начиная со 2-го этапа наблюдения за счет реклассификации / реверсии у части больных в нормальную геометрию.

При анализе частоты типов диастолической дисфункции ЛЖ оказалось, что у 30,0% условно здоровых мужчин группы контроля (4б) имеет место I тип (релаксационные нарушения), выявленные только при ЭхоКГ, поскольку никаких клинических кардиальных проявлений у них не наблюдалось, а цифры АД находились в пределах нормы.

При исходном анализе частоты типов диастолической дисфункции ЛЖ у представителей подгруппы 1а оказалось, что основным вариантом был I тип (71,1%) при частоте нормальной диастолической функции 28,9%. При динамическом наблюдении частота нормального типа статистически достоверно снижалась, а I типа – увеличивалась от этапа к этапу, а на 3-м этапе в этой подгруппе появился II (псевдонормальный) и III (рестриктивный) тип у 5,0%. В подгруппе 2а частота нормальной диастолической функции и I типа диастолической дисфункции между этапами 1-2 снижалась тенденционно, а между этапами 2-3 достоверно. При этом в этой подгруппе на этапе 3 появился III (рестриктивный) тип у 2,4% больных. В подгруппе 3а между этапами 2-3 достоверно выросла частота нормального типа и снизилась частота I типа (с нарушением релаксации). В подгруппе 1б наблюдалось медленное и постепенное снижение частоты нормального типа, достоверно менее значимое, чем в подгруппе 1а с тенденцией увеличения I (релаксационного) типа. В подгруппе 2б статистически достоверных различий между этапами не выявлено.

У больных пылевой ХОБЛ вязкостный показатель оказался достоверно выше, чем в контроле, что свидетельствует о состоянии гиперкоагуляции. К тому же, величина вязкости в группе А была достоверно выше, чем в группе сравнения Б. В динамике лечения оказалось, что в подгруппе 1а и 2а на фоне традиционного лечения и традиционного с ГБО имело медленное тенденционное нарастания вязкости. Только в группе 3а снижение величины данного показателя проявилось на 3-м этапе наблюдения, однако степень регресса показателя хотя и имела достоверные отличия от первоначального уровня, но по-прежнему достоверно отличалась от уровня подгруппы 4а.

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

Одним из показателей, отражающих процессы системной коагуляции является уровень фибриногена. У больных пылевой ХОБЛ исходные величины этого вещества достоверно превышали аналогичные показатели в контроле. При этом исходные значения в подгруппах А были достоверно выше, чем в

подгруппах Б, что является косвенным признаком, указывающим на то, что более тяжелое и агрессивное течение ХОБЛ сопровождается и более интенсивными нарушениями системы гемостаза. В подгруппах 1а и 2а имела тенденция увеличения данного показателя. Напротив, в подгруппе 3а отмечено вначале тенденционное, а в последующем на этапах II-III достоверное снижение уровня фибриногена. На финальном этапе наблюдения в этой подгруппе величина фибриногена снизилась, но нормальных значений не достигла.

В подгруппе 1б и 2б также тенденционно увеличивался уровень фибриногена, но это происходило не столь интенсивно, а величина данного показателя на III этапе в этих подгруппах была статистически достоверно ниже, чем в подгруппах 1а и 2а. В подгруппе 3б финальный уровень фибриногена соответствовал нормативным значениям в подгруппе 4б. Следует отметить, что в обеих группах А и Б снижения уровня фибриногена удалось достичь после длительного периода лечения и только на фоне ГТТ.

Уровень продуктов деградации фибрина в сыворотке крови является, в большинстве случаев, маркером тромбоза. Исходные величины данного показателя были лишь тенденционно выше, чем контрольные значений в соответствующих подгруппах здоровых (4а и 4б). В подгруппах 1а и 2а наблюдалась тенденция увеличения данного показателя, в том время, как в подгруппах 1б и 2б он оставался без изменений. На фоне ГТТ в подгруппе 3а отмечена тенденция регрессии данного показателя, а в подгруппе 3б – его достоверное снижение, что свидетельствует об уменьшении риска тромботических событий.

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

САдТр в обеих группах больных была в 1,5-1,7 раза выше, чем у здоровых. При этом, если в подгруппе 1а в динамике наблюдения имела место тенденция увеличения этого показателя, то в подгруппе 2а (на фоне ГБО) – достоверное уменьшение, а в подгруппе 3а (на фоне ГТТ) – регресс был не только статистически значимым, но и значительно более интенсивным, чем в подгруппе 2а. Вместе с тем, такая позитивная динамика все же не позволила достичь нормативных значений. В группе Б тенденции изменений этого показателя были сходными с подгруппами группы А. Так, в подгруппе 1б имела место тенденция увеличения САдТр, в подгруппе 2б – его статистически достоверная регрессия, правда более интенсивная, чем аналогичная, но в подгруппе 2а. В подгруппе 3б интенсивность снижения показателя была наибольшей, не только среди подгрупп группы Б, но и среди всех подгрупп больных в данном исследовании.

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

САгТр в группах больных статистически достоверно превосходила аналогичным в группах контроля. Следует отметить, что в группе А величина данного показателя была достоверно выше, чем в группе Б, что указывает на более тяжелые агрегационные нарушения с большим риском. Тренды изменений на этапах обследования были следующими. Если в подгруппах 1а и 1б имела место тенденция увеличения, то в подгруппах 2а и 2б, напротив, снижения, а в подгруппах 3а и 3б, напротив, статистически достоверное уменьшение, достигшее нормы в группе А на фоне ГГТ лечения.

Обе подгруппы здоровых людей имели 100% нормоемический тип кривой. Среди представителей группы А наиболее частыми вариантами являлись спастический и застойно-стазический. Только приблизительно  $\frac{1}{4}$  пациентов в каждой из подгрупп группы А имел место нормоемический вариант. Застойно-стазический тип у больных не пылевой ХОБЛ имел место достоверно реже, чем у лиц с пылевой ХОБЛ, что, по нашему мнению, отражает определенную патологическую стадийность у такой категории больных. Следовательно, микроциркуляторные нарушения при пылевой ХОБЛ имели не только более частый, но и наиболее худший вариант микроциркуляторных нарушений, чем лица с не пылевой ХОБЛ.

При исследовании частоты типов в динамике оказалось, что в подгруппе 1а в основном прослеживается тенденция негативной динамики в виде уменьшения частоты нормоемического типа и транслокации его у больных в следующий тип – спастический, а у лиц этим типом в еще более неблагоприятный – застойно-стазический. Лечение в подгруппе 2а способствовало в основном процессам удержания частоты типов на прежнем уровне с медленным снижением застойно-стазического варианта. Наибольший сосудистый эффект был продемонстрирован при использовании ГГТ, причем эффект в подгруппе 3б несравненно более значимым, чем в подгруппе 3а.

Между тем, даже при неблагоприятном пылевом варианте ХОБЛ в подгруппе 3а наблюдалась существенная реклассификация пациентов между типами микроциркуляторных нарушений. Отмечается достоверное увеличение численности нормоемического и спастического типов за счет уменьшения застойно-стазического. При этом частота этого типа в подгруппе

За трехкратно снизилась по сравнению с исходной величиной. У представителей группы Б динамика реклассификации была более интенсивная. Так в подгруппе 2а на фоне традиционного лечения с ГБО отмечена тенденция сокращения частоты спастического и застойно-стазического типов за счет транслокации больных в нормоемический. В подгруппе 3б подобная направленность изменений носила еще более выраженный характер, причем это прослеживается не только при сравнении показателей внутри данной группы на разных этапах наблюдения, но и при сравнении с аналогичными величинами у представителей подгруппы 3а.

Абсолютное содержание Т-лимфоцитов в периферической крови больных пылевой ХОБЛ было статистически достоверно ниже, чем у лиц с беспылевым вариантом заболевания. При этом, уровень CD3+ в группе А был достоверно ниже, чем в группе контроля. Если различия между содержанием CD3+ у больных и здоровых в подгруппах группы А равнялась в среднем  $0,6 \times 10^9/\text{л}$ , то в подгруппах группы Б, такая разница составила  $0,5 \times 10^9/\text{л}$ . При анализе в динамике наблюдения оказалось, что в подгруппе 1а наблюдался постепенный статистически значимый регресс CD3+.

Менее выраженное тенденционное угнетение продукции Т-лимфоцитов имело место в подгруппе 2а. В подгруппе 3а, напротив, первоначальная тенденция роста на III этапе наблюдения сменилась достоверным увеличением численности Т-лимфоцитов. В подгруппе 1б имело место также, как и в подгруппе 1а, угнетение лимфоцитарного роста, хотя и не столь выраженное. В подгруппе 2б динамика уровня лимфоцитов отсутствовала. А в подгруппе 3б имел место рост, причем лишь тенденционный в сравнении с подгруппой 3а.

Хелперная активность лимфоцитов исходно пребывала в состоянии угнетения, причем в большей степени это характерно для группы А. При исследовании в динамике оказалось, что в подгруппе 1а хелперная функция продолжала ухудшаться, в подгруппе 2а она была без изменения, а в подгруппе 3а активировалась, однако не сразу, а лишь к III этапу наблюдения. Изменения в подгруппах групп Б были сходные, хотя и не столь интенсивные. Касались они преимущественно прогрессивного снижения численности хелперов в подгруппе 1б и 2б (на этапе III). В подгруппе 3б, напротив, наблюдалась тенденция к активации хелперной функции.

У больных пылевой ХОБЛ наблюдалось увеличение количества CD8+, причем исходные параметры в подгруппах группы А статистически достоверно превосходили не только группу контроля (4а), но и стартовые параметры подгрупп группы Б, что указывает на активацию механизмов цитотоксичности, лежащих в основе повреждения клеток и видоизменении их антигенных свойств. При естественном течении заболевания в подгруппе 1а происходило только увеличение данного показателя. В подгруппе 2а, напротив, имела место запоздалая реакция снижения Т-киллеров, а в подгруппе 3а, определялась статистически достоверная регрессия данного показателя.

У больных с не пылевой ХОБЛ активация хелперной активности была не столь интенсивной, как при пылевом варианте заболевания. При динамическом наблюдении в подгруппе 1б изменений не установлено, в подгруппе 2б установлен статистически достоверный регресс показателя, а в подгруппе 3б – более интенсивное, чем в подгруппе 2б, снижение киллерной активности, причем до уровня здоровых людей (подгруппа 4б).

Исходный уровень CD16+ был сниженным у больных пылевым вариантом заболевания в большей степени, чем у пациентов с не пылевым вариантом ХОБЛ. Относительно здоровых содержание CD16+ было статистически достоверно ниже. Лечение у лиц группы А оказывало статистически достоверное воздействие только в подгруппе 3а. Аналогичные изменения были и у представителей подгруппы 3б, при этом, достоверных отличий на финальном этапе исследования между этими подгруппами установлено не было.

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

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

У больных, в отличие от здоровых, определяется угнетение НСТ-теста при исходном исследовании. При этом, более интенсивное угнетение имело место у больных группы А. Следует подчеркнуть, что выраженность депрессии превосходила здоровых людей в 2,5 раза. Если стандартная терапия не оказывала влияния на величину данного показателя, то ГБО как компонент комплексной лечебной программы, способствовала незначительному, хотя и достоверному (при сравнении между этапами I и III) росту величины НСТ-теста. Рост этого показателя был более интенсивный, хотя и недостаточный по отношению к норме, у представителей подгруппы 3а. На финальном этапе исследования величины НСТ-теста в подгруппе 3а отличалась от подгруппы 4а в 2 раза. В подгруппах группы Б,

восстановление величины НСТ проходило более интенсивно, что в первую очередь касается подгруппы 3б. Различия между подгруппой 3а и 3б на III этапе исследования по НСТ составили 6,4 %. Однако эта величина НСТ так и не достигла значения в подгруппе здоровых.

Исходная величина ФАН30 у больных группы А была 3-кратно ниже, чем у здоровых в подгруппе 4а и на фоне лечения в подгруппе 1а не изменялась. В подгруппе 2а величина этого теста достоверно выросла к III этапу исследования. Максимальный прирост ФАН30 был получен в подгруппе 3а. Не смотря на достоверно увеличение данного параметра в этой подгруппе, имели место 2-х кратные различия на III этапе с подгруппой здоровых (4а). В группе Б исходные величины ФАН30 были достоверно выше, чем аналогичные в группе А. Однако, если в подгруппе 1б имела место тенденция увеличения, сменившаяся достоверным ростом в подгруппе 2б, то в подгруппе 3б констатирован интенсивный достоверный рост данного параметра.

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

Депрессия ФАН90 была столь выраженной, что исходный ее уровень у больных группы А был в 2,8 раза меньше, чем в контроле. В группе Б такая разница с контрольной группой составила 2,3 раза. При этом в обеих группах имел место рост этого показателя – минимальный в подгруппах 1а и 1б, более выраженный в подгруппах 2а и 2б и максимальный в подгруппах 3а и 3б. Ни в одной из подгрупп не зависимо от варианта ХОБЛ, величины у больных не достигли соответствующих значений у здоровых. Исходная величина ФЧ90 пребывала у больных в состоянии глубокого угнетения, причем, если в группе А разница со здоровыми равнялась 2,3 раза, то в группе Б – 1,8 раза. Достоверных различий на фоне лечения в подгруппах 1а и 1б не произошло. В подгруппах 2а и 2б достоверность различий появилась, причем с большими значениями в подгруппе 2б. В подгруппах 3а и 3б достоверность роста была более значимой, чем в подгруппах 2а и 2б соответственно. Несмотря на прирост величины показателя уровень здоровых не был достигнут ни в одной из групп наблюдения.

У больных подгрупп группы А, частота таких генов-кандидатов, как TNF- $\alpha$ , ИЛ-8, глутатионтрансферазы, синтазы оксида азота была наивысшей. Несколько меньшая частота встречаемости генов ангиотензина, рецепторов к ангиотензину 2-го типа. В подгруппах группы Б частота практически всех генов была меньше, чем в сравниваемых подгруппах группы А. Это касалось

и частоты генов TNF- $\alpha$  и ИЛ-8. Однако, частота таких генов как, ангиотензиногена, рецепторов к ангиотензину 1-го и 2-го типов была достоверно выше, чем в сравниваемых подгруппах группы А, что, по нашему мнению, обусловлено большей частотой встречаемости артериальной гипертензии у лиц более старших возрастных категорий, коими и являются пациенты с не пылевой ХОБЛ. У них же, частота генов-кандидатов синтазы NO была практически вдвое меньшей, чем в подгруппах группы А. Следует отметить, что в группах условно здоровых лиц (без ХОБЛ), частота генов-кандидатов высоко достоверно отличалась от подгрупп больных ХОБЛ (пылевым и не пылевым вариантами). При этом, частота одновременного существования полиморфизма в подгруппах группы Б была достоверно выше, чем в сравниваемых подгруппах группы А.

При изучении частоты типов нарушения ФВД в динамике наблюдения оказалось, что в подгруппе 1а достоверных изменений частоты обструктивного типа не было. Напротив, частота рестриктивного и смешанного типа на этапе III по сравнению с этапом I статистически достоверно выросла, что указывает на прогрессирующий характер заболевания. В подгруппе 2а и, в большей степени, в подгруппе 3а частота обструктивного типа достоверно снизилась. Только в подгруппе 3а достоверно меньшей стала и частота смешанного типа. В отличие от представителей группы А, в подгруппах группы Б изменения частоты типов ФВД происходило более интенсивно, причем это касается всех без исключения подгрупп. Так, достоверное уменьшение обструктивного типа установлено в подгруппах 1б, 2б и 3б. Если различия частоты на исходном этапе и этапе III в подгруппе 1б равнялась 27,9 %, то в подгруппе 2б – 36,8 %, а в подгруппе 3б – уже 62,2 %. При этом, в подгруппах 1б и 2б появление случаев рестриктивных нарушений отмечено только на этапе 3, а в подгруппе 3б их вообще не было. В подгруппах 2б и 3б отмечено достоверное снижение частоты смешанного типа нарушений ФВД.

Динамика некоторых абсолютных показателей ФВД свидетельствует о том, что в подгруппе 1а величина  $ОФВ_1$  продолжала снижаться, что указывает на постепенное усиление обструктивных нарушений. При этом в этой же подгруппе отмечена тенденция снижения ЖЕЛ и увеличения остаточного объема на фоне снижения диффузионной способности лёгких, тенденции ухудшения скоростных показателей на уровне средних и крупных бронхов и роста альвеолярного объема. Представленные результаты свидетельствуют о прогрессировании как обструкции, так и ухудшении процессов альвеолярной диффузии газов, а также формировании эмфиземы легких.

В подгруппе 2а изменения скоростных показателей дыхания носили лишь тенденционный характер. Такой высокочувствительный показатель, как  $ОФВ_1$  в этой подгруппе не изменился. Напротив, в подгруппе 3а установлено достоверное увеличение  $ОФВ_1$ , ФЖЕЛ, скоростных показателей на всех уровнях бронхов и диффузионных процессов на фоне снижения остаточного объема, аэродинамического сопротивления. Представленные изменения свидетельствуют как о уменьшении проявлений бронхообструктивного синдрома, так и

улучшении легочного газообмена. В подгруппах 1б и 2б отмечено достоверной улучшение основных параметров, отражающих состояния воздухоподводящей системы. Это касается как ОФВ<sub>1</sub>, так и МОС<sub>25%</sub>, МОС<sub>50%</sub> и МОС<sub>75%</sub>. В этих же подгруппах отмечено уменьшение аэродинамического сопротивления и рост диффузионной способности лёгких. При этом, наибольший прирост данных показателей отмечен в подгруппе 3б, в которой перечисленные показатели достоверно превосходили аналогичные в подгруппе 3а. Из представленных данных следует, что течение легочного процесса при пылевой ХОБЛ более сложное и более тяжелое клинически, что проявляется слабой или частичной обратимостью нарушений. Это касается в первую очередь диффузионных параметров. В большей мере у такой категории больных обратимыми являются ОФВ<sub>1</sub> и ЖЕЛ.

У больных с не пылевым ХОБЛ реверсия ОПСС была значимо более эффективна, чем при пылевой ХОБЛ, что обусловлено, по нашему мнению, большей частотой приема антигипертензивных средств в группе Б. Частота некоторых структурных изменений сердца в группе Б была больше. К ним относятся: уплотнение / фиброз клапанного аппарата, уплотнение дуги аорты, митральная регургитация, дилатация левого предсердия, гипертрофия межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ, зоны акинеза и снижение сократительной функции ЛЖ. Эти различия, по нашему мнению, обусловлены с одной стороны более старшим контингентом больных в этой группе и, соответственно, более выраженными склеротическими и атеросклеротическими изменениями, более высокой вероятностью инфарктных изменений. Напротив, такие изменения, как лёгочная и трикуспидальная регургитация, дилатация правых отделов сердца были преимущественно характерными для представителей группы А. При сравнении подгруппы группы А оказалось, что разное лечение в подгруппах 1а и 2а не оказывало влияния на частоту всех признаков. Речь идет об увеличении частоты пульмональной и трикуспидальной регургитации как следствиях лёгочной гипертензии и хронического лёгочного сердца. Лечение в подгруппе 3а позволило снизить частоту уплотнения дуги аорты, митральной регургитации, расширения правых отделов сердца, стабилизировать гипертрофические процессы.

По результатам оценивания параметров липидограммы у больных пылевой ХОБЛ оказалось, что базисная терапия статинами оказывает позитивный эффект на некоторые показатели, однако основной гиполипидемический эффект развивается отсроченно, в связи с чем достоверно снижение уровня общего холестерина наблюдалось только на III этапе по сравнению с исходными данными. При этом, по степени изменения параметров подгруппы 1а и 2а были идентичными и мало различимыми статистически. В подгруппе 3а отмечено не только более интенсивное, но и достоверно более значимое снижение уровней общего холестерина и триглицеридов на фоне увеличения холестерина липопротеидов высокой плотности.

При анализе эффективности терапии в отдаленный промежуток времени оказалось, что у больных 3а группы на фоне ГГТ было в 2 раза

меньше неблагоприятных результатов лечения ( $\chi^2=5,89$ ,  $p=0,001$ ), чем при стандартном лечении в подгруппе 1а. При этом в этой же подгруппе частота критерия «без перемен» была на 14,3% меньше ( $\chi^2=4,22$ ,  $p=0,02$ ), чем в подгруппе 1а и на 8,2% меньше ( $\chi^2=4,06$ ,  $p=0,03$ ), чем в подгруппе с ГБО (подгруппа 2а). При этом стойко позитивные результаты лечения были получены в этой подгруппе с ГГТ на 14% больше ( $\chi^2=5,51$ ,  $p=0,002$ ), чем в подгруппе 1а и на 9,2% чаще ( $\chi^2=3,83$ ,  $p=0,04$ ), чем в подгруппе пылевой ХОБЛ с ГБО. В группе больных Б результаты лечения с использованием ГГТ были лучше, чем у пациентов группы А. Это характеризовалось как достоверно меньшей численностью пациентов с негативными результатами терапии ( $\chi^2=5,70$ ,  $p=0,009$ ), так и с незначительным улучшением ( $\chi^2=4,70$ ,  $p=0,02$ ) и стойким значительным улучшением ( $\chi^2=4,50$ ,  $p=0,03$ ).

В таблице 1 представлено влияние разных режимов терапии на некоторые показатели эффективности. Как оказалось, в подгруппе 3а не было случаев не фатального инфаркта миокарда, статистически больше было случаев реверсии ОФВ<sub>1</sub> к должным показателям, более длительными были сроки продолжительности ремиссии, меньшим было количество обострений ХОБЛ в течение года и среднее количество госпитализаций из расчёта на 1 человека за 3 года, а также 3-х летняя выживаемость.

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

При анализе причин смерти оказалось, что в группе Б основной из них был фатальный инфаркт миокарда, в отличие от группы А, в которой таких случаев не было, что демонстрирует роль дислипидемии и атеросклероза в развитии этих осложнений. По нашему мнению, это обусловлено более старшим контингентом больных именно в группе Б. Напротив, в группе А чаще встречались случаи формирования хронического лёгочного сердца и лёгочной гипертензии, а также тромбоэмболии лёгочной артерии.

Таблица 1 – Влияние разных терапевтических режимов на эффективности 3-х летнего лечения

Показатели	Группа А			Группа Б		
	1а (n=40)	2а (n=41)	3а (n=42)	1б (n=41)	2б (n=41)	3б (n=42)
Появление/дестабилизация/прогрессирование стенокардии	-	-	-	4(9,8%)	4(9,8%)	3(7,1%)
Не фатальный инфаркт миокарда	1(2,5%)	1(2,4%)	-	4(9,8%) <sup>14</sup>	4(9,8%) <sup>25</sup>	2(4,8%)
Не фатальный ишемический инсульт / транзиторная ишемическая атака	1(2,5%)	1(2,4%)	1(2,4%)	5(12,2%) <sup>147</sup>	4(9,8%) <sup>258</sup>	2(4,8%)
Частота реверсии значений ФВД к должным значениям (по величине ОФВ <sub>1</sub> )	12(30,0%)	13(31,7%)	18(42,9%)	19(46,3%) <sup>14</sup>	22(53,7%) <sup>258</sup>	27(64,3%) <sup>369</sup>
Количество ремиссий в течение 3-х лет	15(32,5%)	18(43,9%)	24(57,1%)	19(46,3%) <sup>17</sup>	23(56,1%) <sup>25</sup>	29(69,0%) <sup>369</sup>
Средняя продолжительность ремиссии, дни	41,8±0,16	43,9±0,18	50,4±0,10	72,9±0,13 <sup>714</sup>	76,8±0,27 <sup>258</sup>	88,2±0,14 <sup>369</sup>
Среднее количество обострений в течение 3-х лет	9,2±0,09	8,7±0,12	7,1±0,13	4,5±0,30 <sup>147</sup>	5,3±0,17 <sup>258</sup>	6,2±0,08 <sup>369</sup>
Среднее количество госпитализаций на 1 человека за 3 года по причине обострения ХОБЛ	4,5±0,06	4,0±0,03	3,2±0,11	2,5±0,07 <sup>147</sup>	2,0±0,14 <sup>258</sup>	1,5±0,10 <sup>369</sup>
Среднее количество терапевтических госпитализаций из расчета на 1 человека за 3 года по внелегочным причинам (ИБС, гипертензивный криз, нарушения ритма и пр.)	2,3±0,01	2,2±0,07	1,8±0,02	6,7±0,05 <sup>147</sup>	6,5±0,04 <sup>258</sup>	5,8±0,03 <sup>369</sup>
Трехлетняя выживаемость, %	88,9	93,2	97,7	93,2 <sup>147</sup>	97,6 <sup>25</sup>	97,7 <sup>36</sup>

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

**Таблица 2 – Кумулятивный индекс по результатам 3-годового лечения**

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

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

Стоит подчеркнуть, что у больных на фоне ГБО и, в еще более превосходной степени, на фоне ГГТ, значительно реже встречались признаки токсического воздействия  $\beta_2$ -агонистов, таких как постоянная тахикардия, избыточная возбудимость, тремор конечностей.

Весьма важным является влияние отдельных компонентов комплексной терапии на эффективность лечебных мероприятий. Так, у представителей подгруппы 3а таковыми явились: ингаляционные ГКГ и ГГТ (см. табл. 3); подгруппы 2а – продленные  $\beta_2$ -агонисты, ингаляционные ГКГ и ГБО; подгруппы 1а – антагонисты кальциевые каналов, которые назначались как компонент лечения лёгочной гипертензии,  $\beta_2$ -агонисты и ингаляционные ГКГ. Статины оказались высоко эффективным классом во всех подгруппах группы А, с максимальной эффективностью при сочетании с ГГТ.

**Таблица 3 - Степень влияния (D) и достоверность влияния (p) отдельных компонентов терапии на эффективность лечения больных пылевой ХОБЛ**

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

Примечания:

1. В верхней части ячеек представлен критерий влияния, а в нижней – уровень достоверности влияния;
2. 1 – сартаны, 2 – антагонисты кальциевых каналов, 3 – диуретики, 4 – продленные  $\beta_2$ -агонист, 5 – ингаляционные ГКГ, 6 – ГБО, 7 – ГГТ, 8 – статины.

Преимущественно за счет именно этих симптомов у больных подгруппы 3а частота нежелательных эффектов и была достоверно ниже, чем в подгруппах традиционного лечения и традиционного в сочетании с ГБО.

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

## ВЫВОДЫ

В диссертации представлено решение нового научного направления – изучена общность патогенетических механизмов формирования / прогрессирования / самоподдержания пылевой ХОБЛ, ассоциированной с дислипидемией у горнорабочих угольных шахт Донбасса, установлены клинические особенности течения заболевания, оценена их динамика, обоснован и оптимизирован лечебный подход, позволивший повысить непосредственные и отдаленные результаты терапии, улучшить качество жизни и прогноз.

1. Клинические особенности течения пылевой ХОБЛ, ассоциированной с дислипидемией в отличие от не пылевого варианта заболевания характеризуются более ранним дебютом на 4-м десятилетии жизни, более тяжелым течением бронхообструктивного синдрома (с преобладанием сухого кашля, экспираторной одышки, ночной симптоматики, сухих свистящих хрипов с удлиненным выдохом, набухания шейных вен и увеличения размеров печени) с обструктивными и смешанными нарушениями ФВД, ухудшением диффузионной способности легких, минимальной/умеренной легочной гипертензией, суправентрикулярными нарушениями ритма сердца, синусовой тахикардией, гипертрофией левого желудочка, признаками перегрузки правых отделов сердца, трикуспидальной и пульмональной регургитацией, преобладанием Dipper и Non-dipper типов суточной вариабельности АД, выраженным периферическим сосудистым спазмом, минимальными атеросклеротическими изменениями сосудов головы и шеи, активацией симпатoadреналовой и альдостероновой систем.

2. У больных пылевой ХОБЛ, ассоциированной с дислипидемией установлена выраженная активация системного воспаления на фоне депрессии противовоспалительной. Традиционное лечение  $\beta_2$ -агонистами и ГКГ не

продемонстрировало влияния на воспалительный механизм патогенеза заболевания. Более эффективным средством, подавляющим активный системный воспалительный процесс, является ГГТ как компонент длительной лечебно-реабилитационной программы.

3. У больных пылевой ХОБЛ, ассоциированной с дислипидемией развивается тяжелый дисбаланс оксидантно-антиоксидантного равновесия, более тяжелый, чем у больных с не пылевым вариантом заболевания, что проявляется в виде угнетения антиоксидантной защиты с низкими значениями супероксиддисмутазы, антиокислительной активности плазмы и каталазы на фоне гиперактивации перекисного окисления. Стандартная терапия не оказывала влияния на оксидантно-антиоксидантные процессы. Использование ГГТ дает возможность лишь частично затормозить активность оксидативного стресса, в то время, как ГБО позволяет добиться максимального торможения оксидативной активности на фоне восстановления антиоксидантной защиты.

4. При пылевой ХОБЛ, ассоциированной с дислипидемией, развиваются сложные нарушения функции сосудистого эндотелия, вплоть до полной утраты физиологической секреторной активности и доминирования вазоспастических и тромбогенных субстанций (эндотелина-1 и тромбоксана А2). При традиционном лечении происходило прогрессирующее усугубление тяжести эндотелиальных нарушений. Лечение с ГБО способствовало приостановке / торможению прогрессии эндотелиальных нарушений, в то время как ГГТ индуцировала частичную, хотя и отсроченную во времени регрессию тяжести эндотелиопатии.

5. У больных пылевым вариантом заболевания, ассоциированным с дислипидемией установлены преимущественно релаксационные диастолические нарушения, усугубляющие нарушения гемодинамики малого круга кровообращения, индуцированные ХОБЛ. На фоне традиционного лечения увеличилась частота не только жесткостных нарушений, но и появились псевдонормальный и рестриктивный типы диастолической дисфункции, свидетельствующие об усугублении / необратимости диастолических нарушений. ГБО способствовала лишь частичному торможению темпов прогрессирования диастолической дисфункции левого желудочка, в то время как ГГТ приводила к уменьшению частоты жесткостно-релаксационных нарушений и предупреждала появление рестриктивных и псевдонормальных диастолических вариантов.

6. Сложные и многокомпонентные коагуляционно-тромбоагрегационные нарушения при пылевой ХОБЛ, ассоциированной с дислипидемией, характеризовались развитием вторичного эритроцитоза, повышением вязкости крови и активацией синтеза тромбогенных субстанций (фибриногена и протромбина), активацией адгезивно-агрегационных свойств тромбоцитов. ГБО позволила скорректировать лишь некоторые из установленных механизмов гиперкоагуляционно-гиперагрегационного синдрома, в то время как ГГТ продемонстрировала дополнительные возможности в виде снижения тромбогенного риска (угнетение механизмов гиперадгезии-гиперагрегации и продукции фибриногена и протромбина).

7. Микроциркуляторные нарушения наряду с вязкостными, коагуляционно-агрегационными изменениями, периферическим сосудистым спазмом, являются единым звеном сложного и многокомпонентного процесса, усугубляемого постоянной симпатической гиперактивацией и вторичным альдостеронизмом.

Микроциркуляторные нарушения характеризуются в равной степени спастическим или застойно-стазическим типами капиллярной перестройки сосудистого русла. Только ГГТ приводила к реверсии патологических типов микроциркуляции и трансформации их в нормоемический вариант за счет как центральной, так и периферической артерио- и артериолодилатации, базирующейся на интенсификации / восстановлении функции сосудистого эндотелия.

8. Иммунологические нарушения у больных пылевой ХОБЛ, ассоциированной с дислипидемией характеризовались значительной Т-лимфоцитарной, преимущественно хелперной депрессией с активацией продукции цитотоксических киллеров, активных В-лимфоцитов и циркулирующих иммунных комплексов, что свидетельствует о сложном дисбалансе иммунитета с активацией неспецифических аутоиммунных реакций, что наряду с системным воспалением, и депрессией фагоцитоза, замыкает порочный круг самопрогрессирования заболевания. Частичная реверсия Т-лимфопении и стартовой гиперактивности В-лимфоцитарной системы и аутоиммунитета происходила на фоне использования ГБО, но в большей степени при продолжительном применении ГГТ.

9. Увеличение содержания ОФРФ в крови при пылевой ХОБЛ, ассоциированной с дислипидемией может рассматриваться в качестве маркера прогрессирования заместительного респираторного склероза, являющегося результатом хронического воздействия угольной пыли и активного эндобронхиального и системного воспаления. Только ГГТ как компонент комплексной лечебной программы способствовала стабилизации уровня ОФРФ, что является маркером угнетения легочного фиброобразования.

10. В патогенезе формирования пылевой ХОБЛ, ассоциированной с дислипидемией принимает участие комплекс генов-кандидатов (TNF- $\alpha$ ; ген, кодирующий продукцию и активность интерлейкина 8; глутатионтрансфераза; ангиотензиноген; рецепторов 2-го типа ангиотензина и синтазы оксида азота), полиморфизм которых проявляется многочисленными одновременно существующими механизмами формирования / прогрессирования как лёгочной, так и кардиоваскулярной патологии (ИБС, артериальной гипертензии, атеросклероза), что демонстрирует общность и взаимозависимость кардио-респираторных механизмов.

11. Динамика комплекса клинических и инструментальных параметров на фоне продолжительной ГГТ характеризовалась статистически достоверным ( $p < 0,05$ ) уменьшением проявлений бронхообструктивного синдрома (уменьшением частоты влажного кашля, экспираторной одышки, горизонтальной и ночной одышки, сухих хрипов, удлиненного выдоха, набухания югулярных вен, аэродинамического сопротивления, альвеолярного объема и увеличением ОФВ<sub>1</sub>, ЖЕЛ и диффузионной способности лёгких – DLCO) и синдрома легочной гипертензии (стабилизацией систолического давления крови в легочной артерии, уменьшением венозной гипертензии малого круга кровообращения, выбухания ствола легочной артерии, размеров правых контуров сердца). Влияние ГГТ на кардиальную систему проявлялось в виде статистически значимого ( $p < 0,05$ ) снижения частоты суправентрикулярных аритмий; тахикардального синдрома; стабилизации частоты гипертрофии ЛЖ, левосторонней атриодилатации и ОПСС,

митральной и пульмональной регургитации; достижением физиологического суточного биоритма артериального давления.

12. При анализе отдаленных результатов лечения установлено, что у больных пылевой ХОБЛ, ассоциированной с дислипидемией на фоне гипоксигиперокситерапии в отличие от традиционного лечения зафиксировано в 2 раза меньше неблагоприятных результатов лечения ( $\chi^2=5,89$ ,  $p=0,001$ ). Частота критерия «без перемен» была на 14,3% меньше ( $\chi^2=4,22$ ,  $p=0,02$ ), чем при стандартном лечении и на 8,2% меньше ( $\chi^2=4,06$ ,  $p=0,03$ ), чем при использовании ГБО. Устойчивые позитивные результаты лечения были получены в подгруппе пылевой ХОБЛ с дислипидемией на фоне ГГТ на 14% чаще ( $\chi^2=5,51$ ,  $p=0,001$ ), чем при стандартном лечении и на 9,2% чаще ( $\chi^2=3,83$ ,  $p=0,04$ ), чем в подгруппе с ГБО.

13. Отдаленные результаты лечения пылевой ХОБЛ, ассоциированной с дислипидемией в группе ГГТ характеризовались статистически достоверно ( $p<0,05$ ) более высокой частотой позитивных результатов; показателей качества жизни; частоты достижения ремиссии и ее продолжительности; трехлетней выживаемости (97,7%) против 88,9% и 93,2% в соответствующих подгруппах сравнения; меньшим кумулятивным индексом; частотой госпитализации; фатальных и не фатальных событий; нежелательных эффектов лечения, индуцированных медикаментами.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Особенности течения пылевой ХОБЛ, ассоциированной с дислипидемией являются: раннее (по сравнению с не пылевой ХОБЛ) начало, прогрессирующий характер бронхобструктивного синдрома, быстрое присоединение легочной гипертензии, суправентрикулярные нарушения ритма, перегрузка/дилатация правых отделов сердца, вторичное развитие трехстворчатой и пульмональной регургитации, нарушение циркадного биоритма регуляции артериального давления в сторону его недостаточной / неоптимальной ночной депрессии, выраженный периферический сосудистый спазм в сочетании с минимальными атеросклеротическими изменениями артерий головы и шеи и признаками активации симпато-адреналовой и альдостероновой систем.

2. Больным пылевой ХОБЛ, ассоциированной с дислипидемией предпочтительно выполнять комплекс инструментальных (ФВД с исследованием диффузионной способности лёгких, ЭКГ покоя, холтеровское кардиомониторирование, ЭхоКГ) и лабораторных (воспалительные и противовоспалительные цитокины; липидограмма; комплекс оксидантно-антиоксидантной защиты; маркеры эндотелиальной функции артерий; вязкостные и коагуляционно-агрегационные; микроциркуляторные и морфометрические; иммунологические и фагоцитарные; регенераторные; генетические параметры) для установления тяжести нарушений, выбора лечебной тактики и оценки прогноза.

3. При исходном исследовании и в процессе динамического наблюдения врачу общей практики целесообразно мониторировать комплекс лабораторных (липидограмма, С-реактивный белок, туморнекротический фактор-альфа, интерлейкин-6, антиокислительная активность плазмы крови,

супероксиддисмутаза, каталаза, эндотелин 1, тромбоксан А2, оксид азота, содержание эритроцитов и их морфометрические показатели, вязкость, гематокрит, фибриноген, протромбин, агрегационные параметры, показатели микроциркуляции, иммунологические, фагоцитарные и регенераторные параметры) и инструментальных исследований (ЭКГ покоя, суточное кардиомониторирование ЭКГ, ЭхоКГ, сонография и доплерография артерий головы и шеи) с целью выявления и последующей коррекции факторов риска.

4. В основе лечебного эффекта ГГТ лежит комплекс респираторных, кардиотропных, вазотропных, противовоспалительных, антиоксидантных, сосудистых, микроциркуляторных, антитромботических и метаболических эффектов, направленных на коррекцию / устранение патологических нарушений с целью длительной комплексной пульмо-, кардио- и ангиопротекции.

5. Липидснижающая терапия у больных пылевой ХОБЛ с дислипидемией является неотъемлемой частью комплексного лечения, направленного на коррекцию и торможение как уже имеющейся, так и вероятной кардиоваскулярной патологии (ИБС, артериальной гипертензии, атеросклероза, нарушений ритма сердца, сердечной недостаточности).

6. Перед началом курса ГГТ необходимо определить индивидуальную чувствительность пациентов к гипоксии путем проведения 10-минутного гипоксического теста (вдыхание через маску газовой смесью, содержащей 12% кислорода) с ежеминутным мониторингом частоты сердечных сокращений и насыщения гемоглобина кислородом для дальнейшего выбора оптимальной схемы лечения. Пробу с задержкой дыхания целесообразно проводить в двух вариантах: задержка дыхания на вдохе (проба Штанге) и задержка дыхания на выдохе (проба Генча). Пробы необходимо оценивать по продолжительности времени задержки и по показателю реакции частоты сердечных сокращений (ЧСС). Показатель реакции является отношением ЧСС после окончания пробы к исходной частоте пульса. Тест с задержкой дыхания на вдохе целесообразно проводить следующим образом. Исходно у обследуемого дважды необходимо подсчитать пульс за 30 секунд в положении стоя. Дыхание необходимо задерживать на полном вдохе после трёх дыханий на 75% глубины полного вдоха. Время задержки регистрировать по секундомеру. После возобновления дыхания подсчитать частоту пульса. По длительности задержки дыхания пробу оценить следующим образом: менее 39 сек – результат неудовлетворительный; 39-49 сек – результат удовлетворительный (достаточный); свыше 50 сек – результат хороший. Показатель реакции у здоровых людей равняется 1,1-1,2.

7. Каждый сеанс должен состоять из 5 серий пятиминутного вдыхания гипоксической смеси и интервалов дыхания комнатным воздухом (нормоксические интервалы), такой же длительности или гипероксической газовой смеси O<sub>2</sub>. При неудовлетворительных пробах Штанге и Генча, показатели реакции более 1,2 тренировки нужно начинать с подачи 15%-14% гипоксической смеси. При удовлетворительных пробах Штанге и Генча тренировки начинать с 13%-12% насыщения кислородом гипоксической смеси. При пробах Штанге и Генча – «хорошо», тренировки целесообразно начинать с подачи 12%-11% гипоксической смеси. Продолжительность курсового лечения должна составлять

не менее 15 последовательных процедур 2 раза в год при суммарной длительности лечения не менее 3-х лет.

8. Сеансы ГБО целесообразно проводить в одноместных барокамерах БЛКС-303МК. Курс должен включать 10 сеансов, величина избыточного давления 0,2-0,5 атм., экспозиция изопреции 30-40 минут.

9. Тахикардальный синдром, развивающийся в первые дни ГГТ и продолжающийся в течении первых 5-9 дней является временным и не требует проведения дополнительной коррекции, поскольку самопроизвольно регрессирует по истечению 10 дней к моменту формирования долговременной адаптации к гипоксии.

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО МАТЕРИАЛАМ ДИССЕРТАЦИИ**

### **Монография**

1. Критерии диагностики профессиональных заболеваний / А. Ф. Денисенко, А. Г. Джоджуа, Н. Е. Моногарова, Т. П. Ермаченко, А. В. Тищенко, И. А. Боева, Ю. В. Данилов, Н. Д. Ласткова, Е. Г. Ляшенко / Под ред. А.Ф. Денисенко, А.Г. Джоджуа. – Донецк: ФЛП Кириенко С.Г., 2020. – 186 с. *Соискателем сформулированы критерии диагностики производственной пылевой патологии.*

### **Статьи в рецензируемых изданиях**

2. Мухин И. В. Динамика параметров качества жизни при хронической обструктивной болезни легких с дислипидемией / И. В. Мухин, Е. Г. Ляшенко // Сборник научных трудов «Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии». – 2017. – Выпуск 4 (142). – С. 138-145. *Соискателем написано введение, осуществлено обследование больных, проведена оценка результатов исследования, сформулированы выводы.*
3. Нарушения в иммунной системе у горнорабочих угольных шахт при пневмокониозе / О.Ю. Николенко, Д.О. Ластков, В.Ю. Николенко, Е.Г. Ляшенко // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2017. – Т.21, №2. – С. 93-96. *Соискателем определены цели и задачи исследования, сформулированы выводы.*
4. Ляшенко Е. Г. Динамика интегральных клинико-лабораторных показателей у больных пылевой хронической обструктивной болезнью легких на фоне трех режимов терапии / Е. Г. Ляшенко // Сборник научных трудов «Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии». – 2018. – Выпуск 4 (148). – С. 68-77. *Работа выполнена самостоятельно.*
5. Подбор оптимальных режимов гипербарической оксигенации для лечения пациентов с профессиональным ХОЗЛ / А. А. Гринцова, Е. Г. Ладария, Е. Г. Ляшенко, Е. А. Петренко, В. В. Дмитриенко // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2018. – Т.22, №2. – С. 34-37. *Соискателем поставлены цели и задачи исследования, обоснованы оптимальные режимы гипербарической оксигенации.*
6. Влияние гипербарической оксигенации на качество жизни пациентов хроническим обструктивным заболеванием легких пылевой этиологии / Е.Г. Ладария, А.А. Гринцова, Е.Г. Ляшенко, И.А. Боева // Вестник гигиены и

- эпидемиологии. – 2019. – Т.23, №2. – С. 116-119. *Соискателем поставлены цели и задачи исследования, проведено тестирование качества жизни.*
7. Ляшенко Е. Г. Сравнительная оценка влияния трех терапевтических режимов на частоту и длительность обострений у больных хронической обструктивной болезнью легких пылевой этиологии при 6-ти месячном периоде наблюдения / Е. Г. Ляшенко // Сборник научных трудов «Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии». – 2019. – Выпуск 6 (156). – С. 52-61. *Работа выполнена самостоятельно.*
  8. Мухин И. В. Динамика клинико-лабораторных проявлений хронической обструктивной болезни легких пылевой этиологии на фоне разных терапевтических режимов / И. В. Мухин, Е. Г. Ляшенко, Е. Н. Кошелева // Сборник научных трудов «Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии», Луганск. – 2020. – Выпуск 3(159). – С. 86-94. *Соискателем определены цель и задачи исследования, проведен отбор больных и осуществлено динамическое наблюдение, проведена статистическая обработка материала и сформулированы выводы.*
  9. Игнатенко Г. А. Непосредственные результаты лечения больных хронической обструктивной болезнью легких пылевой этиологии с использованием гипербарической оксигенации / Г. А. Игнатенко, И. В. Мухин, Е. Г. Ляшенко, Д. В. Куршин // Медико-социальные проблемы семьи. – 2020. – Т.25, №3. – С. 45-52. *Соискателем проведен анализ результатов лечения больных и сформулированы выводы.*
  10. Динамика показателей липопероксидации у больных пылевой хронической обструктивной болезнью легких на фоне разных режимов терапии / Г.А. Игнатенко, И.В. Мухин, Е.Г. Ляшенко, Е.Н. Кошелева, Л.А. Васякина, Д.В. Куршин // Университетская клиника. – 2020. – №4 (37). – С. 5-9. *Соискателем сформулирована концепция дисрегуляции оксидантно-антиоксидантного баланса у больных пылевой ХОБЛ.*
  11. Мухин И. В. Анализ эффективности длительного лечения пылевой хронической обструктивной болезни легких с дислипидемией при использовании медикаментозных и не медикаментозных направлений / И.В. Мухин, Е.Г. Ляшенко // Сборник научных трудов «Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии». – 2020. – Выпуск 4 (160). – С. 79-88. *Диссертантом сформулированы выводы и составлен список источников литературы.*
  12. Мухин И. В. Нарушения иммунного ответа при пылевой хронической обструктивной болезни легких с дислипидемией / И. В. Мухин, Е. Г. Ляшенко // Сборник научных трудов «Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии», Луганск. – 2020. – Выпуск 5(161). – С. 94-102. *Соискателем проведен анализ иммунологических нарушений статистическая обработка материала и сформулированы выводы исследования.*
  13. Влияние разных режимов лечения на параметры активности системного воспаления у больных хронической обструктивной болезнью легких пылевой этиологии / Г.А. Игнатенко, И.В. Мухин, Е.Г. Ляшенко, Е.Н. Кошелева, А.В. Социлин, С.Р. Зборовский // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2020.

- Т.24, №3. – С. 280-283. *Диссертантом проведена оценка влияния разных режимов лечения на параметры системного воспаления у больных пылевой ХОБЛ, сформулированы выводы.*
14. Динамика респираторных клинико-функциональных параметров у больных пылевой хронической обструктивной болезнью легких при 6-ти месячном периоде наблюдения / Г.А. Игнатенко, И.В. Мухин, Е.Г. Ляшенко, Е.Н. Кошелева, А.Ф. Денисенко, А.В. Сочилин, Д.В. Куршин // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2020. – Т.24, №4. – С. 391-394. *Диссертантом выполнен анализ клинических и функциональных показателей.*
  15. Ляшенко Е.Г. Динамика активности системного воспалительного ответа под влиянием лечения у горнорабочих угольных шахт Донбасса, страдающих пылевой ХОБЛ с дислипидемией / Е.Г. Ляшенко, И.В. Мухин // Университетская клиника. – 2021. – №1 (38). – С. 66-70. *Соискателем определены цели и задачи исследования, анализ данных лабораторных и инструментальных методов исследования, динамическое наблюдение за больными в ходе лечения, проведена статистическая обработка материала.*
  16. Мухин И. В. Нарушения показателей функции внешнего дыхания у больных пылевой обструктивной болезнью легких с дислипидемией / И.В. Мухин, Е.Г. Ляшенко // Сборник научных трудов «Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии». – 2021. – Выпуск 1 (163). – С. 101-110. *Диссертантом выполнен первичный сбор материала и его статистический анализ, сформулированы цели, задачи и выводы статьи.*
  17. Ляшенко Е. Г. Генетический полиморфизм у больных пылевой ХОБЛ с дислипидемией / Е. Г. Ляшенко // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2021. – Т.6, № 2. – С. 121-127. *Работа выполнено самостоятельно.*
  18. Мухин И. В. Фагоцитарные функции нейтрофилов у больных пылевой хронической обструктивной болезнью легких с дислипидемией / И.В. Мухин, Е.Г. Ляшенко, Л.А. Васякина // Медико-социальные проблемы семьи. – 2021. – Т.26, №2. – С. 73-80. *Диссертантом определены цели и задачи исследования, анализ и статистическая обработка результатов лабораторных методов исследования, сформулированы выводы.*
  19. Мухин И. В. Влияние лечения на клинические, функциональные и кумулятивные параметры при пылевой хронической обструктивной болезни легких с дислипидемией / И.В. Мухин, Е.Г. Ляшенко // Сборник научных трудов «Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии». – 2021. – Выпуск 3 (165). – С. 96-102. *Диссертантом выполнена статистическая обработка материала и формулировка выводов.*
  20. Динамика параметров качества жизни на фоне разных терапевтических режимов у больных пылевой хронической обструктивной болезнью легких с дислипидемией / И.В. Мухин, Е.Г. Ляшенко, Л.А. Васякина, А.В. Сочилин, Е.Н. Чеботарева // Журнал психиатрии и медицинской психологии. – 2021. – №2 (54). – С. 104-105. *Диссертантом определены цели и задачи исследования, анализ и статистическая обработка результатов лабораторных методов исследования, сформулированы выводы.*

**Работы апробационного характера**

21. Ляшенко Е. Г. Острый фармакологический тест с анаприллином как маркер выбора безопасной терапии бета-адреноблокаторами у больных пылевой хронической обструктивной болезнью легких / Е. Г. Ляшенко // *Материалы Международной научно-практической конференции «Здоровье людей – высшее благо общества»*. – Луганск, 2017. – С. 77-78. *Работа написана самостоятельно.*
22. Ляшенко Е. Г. Влияние разных терапевтических режимов на приверженность к лечению у больных с пылевой хронической обструктивной болезнью легких / Е. Г. Ляшенко // *Материалы Международной научно-практической конференции, посвященной 90-летию ГУ «Луганская республиканская клиническая больница» ЛНР «Здоровье людей – высшее благо общества»*. – Луганск, 2018. – С. 162-164. *Работа написана самостоятельно.*
23. Ляшенко Е. Г. Динамика функциональных показателей у больных пылевой хронической обструктивной болезнью легких при 6-ти месячном использовании трех режимов терапии / Е. Г. Ляшенко // *Материалы Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Инновации в фундаментальной и клинической медицине»*. – Нальчик, 2020. – С. 211-218. *Работа написана самостоятельно.*
24. Ляшенко Е. Г. Анализ неоптимальной комплаентности у гипертензивных больных хронической обструктивной болезнью легких пылевой этиологии на фоне двух режимов лечения / Е. Г. Ляшенко // *Материалы Национального конгресса терапевтов с международным участием*. – Москва, 2020. – С. 48-49. *Работа написана самостоятельно.*
25. Игнатенко Г. А. Динамика кумулятивного индекса у больных пылевой обструктивной болезнью легких при 6-ти месячном периоде наблюдения / Г.А. Игнатенко, И.В. Мухин, Е.Г. Ляшенко, А.Ф. Денисенко, Л.А. Васякина // *Материалы Международного медицинского форума «Наука побеждает ... болезнь»*. – Донецк, 2020. – С. 206. *Соискателем разработана методика и проведена оценка расчета кумулятивного индекса у больных пылевой ХОБЛ, сформулированы цели, задачи исследования и выводы.*
26. Мухин И.В. Особенности и риски у больных хроническим обструктивным забелеванием легких в условиях COVID-пандемии / И.В. Мухин, Е.Г. Ляшенко, Е.Н. Чеботарева // *Материалы Республиканских научно-практических конференций с международным участием «Современные аспекты диагностики, профилактики и лечения COVID-инфекции, особенности медицинского образования в период пандемии»*. – Донецк, 2021. – С.108-109. *Соискателем проведен анализ особенностей течения и оценены дополнительные (не классические) риски у больных хроническим обструктивным забелеванием легких в условиях COVID-пандемии.*
27. Ляшенко Е.Г. Микроциркуляторные нарушения и их коррекция у больных пылевой хронической обструктивной болезнью легких / Е. Г. Ляшенко, А.В. Сочилин // *Материалы XX научной конференции молодых ученых и специалистов с международным участием «Молодые ученые – медицине»*. – Владикавказ, 2021. – С. 277-280. *Диссертантом определены цели и задачи*

*исследования, анализ и статистическая обработка результатов лабораторных методов исследования, сформулированы выводы.*

28. Циркадная дисрегуляция variability артериального давления у больных пылевой хронической обструктивной болезнью легких с дислипидемией / Игнатенко Г.А., Мухин И.В., Ляшенко Е.Г., Васякина Л.А. // Материалы межведомственной научно-практической конференции «Новая парадигма междисциплинарного взаимодействия в условиях пандемии COVID-19: вызовы и решения». – Донецк, 2021. – Университетская клиника. – 2021. – Приложение III. – С. 60-61. *Диссертантом определены цели и задачи исследования, анализ и статистическая обработка результатов лабораторных методов исследования, сформулированы выводы.*

### **АННОТАЦИЯ**

**Ляшенко Елена Григорьевна. Хроническая пылевая обструктивная болезнь легких у горнорабочих угольных шахт, ассоциированная с дислипидемией: патофизиологические механизмы, клинические особенности, лечение, качество жизни, прогноз.** – На правах рукописи.

Диссертация на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни. – ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО, Донецк, 2022.

Диссертация посвящена изучению комплекса и общности патогенетических механизмов формирования/прогрессирования/самоподдержания пылевой ХОБЛ, ассоциированной с дислипидемией у горнорабочих угольных шахт Донбасса, выяснению клинических особенностей течения заболевания, оценке их динамики, обоснованию и оптимизации лечения, которое позволило улучшить непосредственные и отдаленные результаты терапии, повысить качество жизни и прогноз.

В ходе исследований установлено, что клинические особенности течения пылевой ХОБЛ, ассоциированной с дислипидемией в отличие от не пылевого варианта заболевания характеризуются более ранним дебютом на 4-м десятилетии жизни, более тяжелым течением бронхообструктивного синдрома с обструктивными и смешанными нарушениями ФВД, ухудшением диффузионной способности легких, минимальной/умеренной легочной гипертензией, суправентрикулярными нарушениями ритма сердца, синусовой тахикардией, гипертрофией левого желудочка, признаками перегрузки правых отделов сердца, трикуспидальной и пульмональной регургитацией, преобладанием Dipper и Non-dipper типов суточной variability АД, выраженным периферическим сосудистым спазмом, минимальными атеросклеротическими изменениями сосудов головы и шеи, активацией симпато-адреналовой и альдостероновой систем.

Показано, что у больных ХОБЛ пылевой этиологии, ассоциированной с дислипидемией установлена выраженная активация системного воспаления на фоне депрессии противовоспалительной. Продемонстрирована взаимосвязь основных патогенетических механизмов формирования/прогрессирования пылевой ХОБЛ с активностью системного воспаления, оксидантно-антиоксидантным дисбалансом, эндотелиальной дисфункцией, вязкостными, коагуляционно-агрегационными и микроциркуляторными нарушениями, а также комплексом иммунных, аутоиммунных и генетических механизмов, депрессией

фагоцитоза и процессов регенерации на фоне преобладания висцерального склероза (респираторного и кардиального), что свидетельствует о сложном, многоуровневом, многокомпонентном патогенезе данной патологии и позволяет рассматривать его с позиции мультисистемного заболевания.

Автором продемонстрирована динамика комплекса клинических и инструментальных параметров на фоне продолжительной ГГТ характеризовалась статистически достоверным уменьшением проявлений бронхообструктивного синдрома (уменьшением частоты влажного кашля, экспираторной одышки, горизонтальной и ночной одышки, сухих хрипов, удлиненного выдоха, набухания югулярных вен, аэродинамического сопротивления, альвеолярного объема и увеличением ОФВ<sub>1</sub>, ЖЕЛ и DLCO) и синдрома легочной гипертензии (стабилизацией систолического давления крови в легочной артерии, уменьшением венозной гипертензии малого круга кровообращения, выбухания ствола легочной артерии, размеров правых контуров сердца). Влияние ГГТ на кардиальную систему проявлялось в виде статистически значимого снижения частоты суправентрикулярных аритмий; тахикардального синдрома; стабилизации частоты ГЛЖ, левосторонней атриодилатации и ОПСС, митральной и пульмональной регургитации; достижением физиологического суточного биоритма артериального давления.

При анализе отдаленных результатов лечения диссертантом установлено, что у больных пылевой ХОБЛ, ассоциированной с дислипидемией на фоне гипоксии-гиперокситерапии в отличие от традиционного лечения зафиксировано в 2 раза меньше неблагоприятных результатов лечения. Частота критерия «без перемен» была на 14,3% меньше, чем при стандартном лечении и на 8,2% меньше, чем при использовании ГБО. Устойчивые позитивные результаты лечения были получены в подгруппе пылевой ХОБЛ с дислипидемией на фоне ГГТ на 14% чаще, чем при стандартном лечении и на 9,2% чаще, чем в подгруппе с ГБО.

Отдаленные результаты лечения пылевой ХОБЛ, ассоциированной с дислипидемией в группе ГГТ характеризовались статистически достоверно более высокой частотой позитивных результатов; показателей качества жизни; частоты достижения ремиссии и ее продолжительности; трехлетней выживаемости (97,7%) против 88,9% и 93,2% в соответствующих подгруппах сравнения; меньшим кумулятивным индексом; частотой госпитализации; фатальных и не фатальных событий; нежелательных эффектов лечения, индуцированных медикаментами.

**Ключевые слова:** пылевая ХОБЛ у горнорабочих угольных шахт, ассоциированная с дислипидемией, патогенетические механизмы, особенности лечения, качество жизни, прогноз.

#### **ABSTRACT**

**Lyashenko Elena Grigorievna. Chronic obstructive pulmonary disease in coal miners associated with dyslipidemia: pathophysiological mechanisms, clinical characteristics, treatment, quality of life, prognosis. - Manuscript.**

**Dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences in the specialty 14.01.04 - internal diseases. - STATE EDUCATIONAL INSTITUTION OF**

**HIGHER PROFESSIONAL EDUCATION «M. GORKY DONETSK NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY», Donetsk, 2022.**

The dissertation is devoted to the study of the complex and generality of pathogenetic mechanisms of the formation / progression / self-maintenance of dust COPD associated with dyslipidemia in coal miners of Donbass, clarifying the clinical features of the course of the disease, assessing their dynamics, substantiating and optimizing treatment, which made it possible to improve the immediate and long-term results of therapy, increase quality of life and prognosis. In the course of research, it was established that the clinical features of the course of dusty COPD associated with dyslipidemia, in contrast to the non-dusty variant of the disease, are characterized by an earlier onset at the 4th decade of life, a more severe course of broncho-obstructive syndrome with obstructive and mixed impairments of FVD, a deterioration in the diffusion capacity of the lungs, minimal / moderate pulmonary hypertension, supraventricular cardiac arrhythmias, sinus tachycardia, left ventricular hypertrophy, signs of right heart overload, tricuspid and pulmonary regurgitation, predominance of Dipper and Non-dipper types of daily variability in blood pressure, pronounced peripheral vascular spherical spores and neck, activation of the sympatho-adrenal and aldosterone systems. It was shown that in patients with PCPD associated with dyslipidemia, a pronounced activation of systemic inflammation was established against the background of anti-inflammatory depression. The interrelation of the main pathogenetic mechanisms of the formation / progression of PCPD with the activity of systemic inflammation, oxidative-antioxidant imbalance, endothelial dysfunction, viscous, coagulation-aggregation and microcirculatory disorders, as well as a complex of immune, autoimmune and genetic mechanisms, and depression of phage-degeneration is demonstrated. sclerosis (respiratory and cardiac), which indicates a complex, multilevel, multicomponent pathogenesis of this pathology and allows us to consider it from the perspective of a multisystem disease. The author demonstrated the dynamics of the complex of clinical and instrumental parameters against the background of prolonged GGT was characterized by a statistically significant decrease in the manifestations of broncho-obstructive syndrome (decrease in the frequency of wet cough, expiratory dyspnea, horizontal and nocturnal dyspnea, dry wheezing, prolonged expiration, swelling of the jugular veins, aerodynamic resistance, alveolar volume and an increase in FEV1, VC and DLCO) and pulmonary hypertension syndrome (stabilization of systolic blood pressure in the pulmonary artery, a decrease in venous hypertension of the pulmonary circulation, bulging of the pulmonary artery trunk, the size of the right contours of the heart). The effect of GGT on the cardiac system was manifested in the form of a statistically significant decrease in the frequency of supraventricular arrhythmias; tachycardial syndrome; stabilization of the frequency of LVH, left-sided atriodilation and systemic vascular resistance, mitral and pulmonary regurgitation; achievement of physiological daily biorhythm of blood pressure. When analyzing the long-term results of treatment with a dissertation, it was found that in patients with dusty COPD associated with dyslipidemia against the background of hypoxy-hyperoxytherapy, in contrast to traditional treatment, there were 2 times less adverse treatment outcomes. The frequency of the “no change” criterion was 14.3% less than with standard treatment and 8.2% less than when using HBO. Sustained positive treatment results were obtained in the subgroup of dusty COPD with dyslipidemia

against the background of GGT 14% more often than with standard treatment and 9.2% more often than in the subgroup with HBO. Long-term results of treatment of dusty COPD associated with dyslipidemia in the GGT group were characterized by a statistically significant ( $p < 0.05$ ) higher frequency of positive results; quality of life indicators; the frequency of achieving remission and its duration; three-year survival rate (97.7%) versus 88.9% and 93.2% in the corresponding comparison subgroups; smaller cumulative index; the frequency of hospitalization; fatal and non-fatal events; medication-induced unwanted treatment effects.

**Key words:** dusty COPD in coal miners associated with dyslipidemia, pathogenetic mechanisms, treatment characteristics, quality of life, prognosis.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	- артериальная гипертензия
АД	- артериальное давление
АО	- альвеолярный объем
ВАдТр	- время адгезии тромбоцитов
ГБО	- гипербарическая оксигенация
ГГТ	- гипокси-гиперокситерапия
ГКГ	- глюкокортикоидные гормоны
ГЛЖ	- гипертрофия левого желудочка
ИАН	- индекс активации нейтрофилов
ЛЖ	- левый желудочек
МДА	- малоновый диальдегид
МОС <sub>25%</sub> <sub>50%</sub> <sub>75%</sub>	- максимальные объемные скорости на уровнях 25% , 50% и 75% форсированной жизненной емкости легких
НСТ	- тест с нитросиним тетразолам
ОПСС	- общее периферическое сосудистое сопротивление
ОФВ <sub>1</sub>	- объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
ОФРФ	- основной фактор роста фибробластов
ПР	- показатель реакции
РК	- резерв кровотока
САгТр	- степень агрегации тромбоцитов
САдТр	- степень адгезии тромбоцитов
СКР	- свободные кислородные радикалы
СОД	- супероксиддисмутаза
ТхА2	- тромбоксан А2
ЭТ-1	- эндотелин 1
ФАН	- фагоцитарная активность нейтрофилов
ФВД	- функция внешнего дыхания
ФЖЕЛ	- форсированная жизненная емкость легких
ФЧ	- фагоцитарное число
ХОБЛ	- хроническая обструктивная болезнь легких
ЦИК	- циркулирующие иммунные комплексы
DLCO	- диффузионная способность легких
DT	- время замедления потока быстрого наполнения
IVRT	- время изоволюмического расслабления

M	- среднее значение
m	- ошибка среднего значения
NO	-оксид азота
p	- критерий достоверности
TxA2	- тромбоксан A2
TNF- $\alpha$	- туморнекротический фактор альфа
$\chi^2$	- критерий хи-квадрат