

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПЕРМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е. А. ВАГНЕРА» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

БЕККЕР
КСЕНИЯ НИКОЛАЕВНА

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ И РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ
ПРИ СОЧЕТАННОМ ТЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ
БРОНХООБСТРУКТИВНЫХ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

14.01.04 – внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель
доктор медицинских наук, профессор
Мишланов Виталий Юрьевич

Пермь - 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ СОЧЕТАННОГО ТЕЧЕНИЯ И КОМОРБИДНОСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ (ХОБЛ) С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ	13
1.1 Современное представление о характере течения ХОБЛ и участии в патогенезе заболевания элементов воспаления	13
1.2 ХОБЛ и патология сердечно-сосудистой системы	21
1.3 Лечение ХОБЛ и его влияние на коморбидность с сердечно-сосудистыми заболеваниями	28
1.4 Медицинские электронные системы. Роль регистров в динамическом наблюдении пациентов	34
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ	39
2.1 Дизайн исследования	40
2.2 Клинический материал	43
2.3 Методы обследования	48
2.4 Статистические методы	52
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ СОЧЕТАННОГО ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ БРОНХООБСТРУКТИВНЫХ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ДАННЫХ ЭЛЕКТРОННОГО РЕГИОНАЛЬНОГО РЕГИСТРА	54
3.1 Анализ заболеваемости и смертности от ХОБЛ в Пермском крае	54
3.2 Особенности сочетанного течения бронхообструктивных и сердечно-сосудистых заболеваний в зависимости от состояния функции внешнего дыхания	58
3.3 Частота ассоциированного течения сердечно-сосудистой патологии у пациентов с различными фенотипами ХОБЛ и оценка индекса коморбидности	64

3.4 Оценка влияния лекарственной терапии на динамику клинических симптомов ХОБЛ	74
3.5 Алгоритм оптимизации динамического наблюдения пациентов с сочетанным течением ХОБЛ и сердечно-сосудистыми заболеваниями с использованием данных электронного регистра	84
ГЛАВА IV. ОБСУЖДЕНИЕ	88
ВЫВОДЫ	101
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	102
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	103
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ	104
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	106

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких широко распространена среди взрослого населения развитых стран. Высокая заболеваемость закономерно сопровождается социальными и экономическими потерями, а неуклонно прогрессирующее течение в сочетании с частыми обострениями ХОБЛ приводит к сокращению продолжительности жизни и высокой смертности [51, 110]. По данным, приведенным на российском пульмонологическом Конгрессе 2015 г., распространение симптомов ХОБЛ в Российской Федерации может достигать 15,3%.

ХОБЛ в современном мире, наряду с сахарным диабетом (СД), артериальной гипертонией (АГ) и ишемической болезнью сердца (ИБС), является частью группы, объединяющей хронические заболевания, частота встречаемости которых более 31% [85, 123]. Сочетание ХОБЛ и артериальной гипертонии в структуре общей заболеваемости населения экономически развитых стран составляет около 28%, а сочетание ХОБЛ и ишемической болезни сердца - 10-62% случаев [47, 73, 83].

В проводимых крупномасштабных эпидемиологических исследованиях было показано, что причинами летальности больных ХОБЛ наряду с дыхательной недостаточностью являются и заболевания сердечно-сосудистой системы, которые сопровождают ХОБЛ не менее чем в 50% случаев [27, 164].

Сочетание ишемической болезни сердца и ХОБЛ у пациента является результатом воздействия некоторых общих факторов риска. Сердечно-сосудистые заболевания могут значительно влиять на выраженность симптомов у больных ХОБЛ и тем самым утяжелять клиническое течение [154, 159].

ХОБЛ играет важную роль в сердечно-сосудистой заболеваемости и летальности, что было показано в многочисленных исследованиях. Так, например, клиническое исследование Lung Health Study продемонстрировало зависимость сердечно-сосудистых событий от показателей функции внешнего дыхания у больных ХОБЛ. Прогрессирующее снижение спирометрического

показателя ОФВ1 влекло за собой повышение кардиоваскулярной смертности [3, 98].

В докладе GOLD (2018) подчеркивается, что в развитии ХОБЛ играет важную роль, как воздействие вредных факторов внешней среды, так и внутренних факторов организма. Признается патогенетическая роль изменений бронхиального дерева и ткани легкого. Под влиянием повреждающих факторов нарушается функционирование мелких дыхательных путей и происходит удержание остаточного объема воздуха в легких на выдохе - формируется динамическая гиперинфляция, во многом определяющая клинические проявления заболевания [4, 122]. Несмотря на то, что ХОБЛ не сопровождается выраженными явлениями воспаления в дыхательных путях, в патогенезе заболевания имеются механизмы, позволяющие говорить о наличии элементов системного воспаления. Вовлекаемые в процесс нейтрофилы нарушают равновесие окислительно-восстановительных процессов за счет активации металлопротеиназ, входящих в ферментные системы. Высокая экспрессия мембранных молекул адгезии в сочетании с протеолитической активностью ферментов играет важную роль в ремоделировании тканей. Клинические проявления, характеризующие поражение органов-мишеней, представляют собой формирование стойкой бронхиальной обструкции, дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности, нарушения в структуре костной и мышечной тканей [60, 146]. Экстрапульмональные проявления, которые в последние годы все шире обсуждаются, позволяют определять ХОБЛ как заболевание с системными нарушениями. К наиболее изученным внелегочным эффектам относятся нарушения обмена веществ и опорно-двигательного аппарата. Скелетные мышцы ослабевают и становятся менее функциональными, костная структура теряет эластичность и становится хрупкой, медленными темпами, но прогрессивно снижается масса тела. К системным эффектам ХОБЛ могут быть отнесены кардиоваскулярные проявления - формирование атеросклероза и, как следствие, возникновение ишемической болезни сердца; развитие эндотелиальной дисфункции,

приводящей к повышению артериального давления; хроническое легочное сердце [42, 95].

Коморбидность ХОБЛ и заболеваний сердечно-сосудистой системы развивается на основе наличия общих причинных факторов и механизмов патогенеза. При этом частые обострения ХОБЛ инфекционного генеза привлекают участие воспалительных клеточных элементов и расширяют участие механизмов вялотекущего системного воспаления, которое играет важную роль и в прогрессировании сердечно-сосудистой патологии [30, 79]. Не все вопросы коморбидности до конца изучены. Наша работа направлена, в том числе и на установление дополнительных взаимосвязей между различными фенотипами ХОБЛ (характеризующимися различной степенью выраженности симптомов и частоты обострений) и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Следует отметить, что значению регистров и индивидуальной оценке факторов риска развития кардиоваскулярных событий у больных ХОБЛ в клинической практике не уделяется должного внимания. В связи с большой распространенностью обсуждаемых патологий, высокой смертностью пациентов особую значимость приобретают особенности клинического течения и взаимовлияния сердечно-сосудистых заболеваний и ХОБЛ, проблемы рационального лечения и динамического наблюдения за больными в реальной клинической практике. Изучение данных вопросов стало возможным с внедрением клинического электронного регистра ХОБЛ. Это позволило разработать алгоритм оптимизации динамического наблюдения пациентов с сочетанным течением ХОБЛ и сердечно-сосудистыми заболеваниями, улучшающего клинические проявления и качество жизни, а с учетом индекса коморбидности оценить прогноз каждого пациента. Данные аспекты определили цель и задачи исследования.

Цель: изучить особенности клинического течения, взаимовлияния сердечно-сосудистых заболеваний и хронической обструктивной болезни легких и провести анализ практики лекарственной терапии на основе данных регистра больных в Пермском крае.

Задачи исследования.

1. Проанализировать заболеваемость и смертность от хронической обструктивной болезни легких в Пермском крае.
2. Изучить особенности сочетанного течения сердечно-сосудистых и хронических бронхообструктивных заболеваний (хроническая обструктивная болезнь легких и хронический бронхит с обструктивным компонентом) в зависимости от состояния функции внешнего дыхания.
3. Изучить частоту ассоциированного течения сердечно-сосудистой патологии у пациентов с различными фенотипами хронической обструктивной болезни легких и оценить индекс коморбидности.
4. Оценить влияние лекарственной терапии на динамику клинических симптомов.
5. Разработать алгоритм оптимизации динамического наблюдения пациентов с сочетанным течением хронической обструктивной болезни легких с сердечно-сосудистыми заболеваниями на основе данных электронного регистра.

Научная новизна.

Впервые был предложен метод автоматического заполнения электронного регистра больных ХОБЛ и хроническим бронхитом с обструктивным компонентом. Нами использована программа для ПК «Электронная поликлиника» [55], которая включала интерактивные опросники для пациентов. Исследование эффективности применения интерактивного анкетирования программы «Электронная поликлиника» для оценки симптомов респираторных заболеваний проводилось проф. Мишлановым В. Ю. и соавт. в 2016 году [54]. В исследование были включены больные с ХОБЛ, бронхиальной астмой, раком легких, внебольничной пневмонией и контрольная группа практически здоровых лиц. Результаты показали, что респираторный модуль интерактивного опросника позволяет выявлять клинические случаи, требующие дополнительного спирометрического обследования с целью диагностики ХОБЛ с чувствительностью 86,9% и специфичностью 97,6%.

Интерактивное анкетирование пациентов в программе «Электронная поликлиника» подходит не только для динамического наблюдения (оценки изменения клинических данных), но и для первичной диагностики ХОБЛ и впервые было применено нами для составления электронного регистра больных.

Разработана схема электронного регистра пациентов хронической обструктивной болезнью легких и хроническим бронхитом с обструктивным компонентом, включающего такие разделы как паспортная часть, клинические данные, данные спирометрии и медикаментозные схемы лечения. Проведена оценка практического применения регистра.

Анализ регистра больных с диагнозом ХОБЛ в Пермском крае дал возможность изучить структуру сопутствующей патологии, первое место в которой занимают сердечно-сосудистые заболевания. При анализе частоты ассоциированного течения сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с различными фенотипами хронической обструктивной болезни легких было установлено, что коморбидность преобладает у пациентов фенотипов D с выраженными симптомами и частыми обострениями и B с выраженными симптомами и редкими обострениями. В процентном соотношении ишемическая болезнь сердца и хроническая сердечная недостаточность чаще, по сравнению с другими фенотипами, ассоциируются с фенотипом B (24,6% и 14,8% соответственно). В абсолютных значениях сердечно-сосудистая патология преобладает в фенотипе D с выраженными симптомами и частыми обострениями ХОБЛ, где 273 пациента (из 508) имеют одно или сочетание нескольких кардиоваскулярных заболеваний. При изучении распространенности сопутствующей сердечно-сосудистой патологии у больных ХОБЛ в зависимости от степени тяжести бронхообструктивного заболевания нами было отмечено, что вместе со снижением показателя функции внешнего дыхания ОФВ1 и увеличением степени тяжести ХОБЛ, одновременно отмечается рост доли больных с ишемической болезнью сердца и сердечной недостаточностью (при крайне тяжелой степени ХОБЛ ишемическая болезнь

сердца встречается в 5 раз, а хроническая сердечная недостаточность в 6 раз чаще, чем при легкой степени тяжести).

Проведен анализ частоты применения и влияния различных программ лекарственной терапии на клиническое течение хронической обструктивной болезни легких в динамике, который показал, что применение длительно действующих антихолинергических препаратов в монотерапии позволяет достичь стабилизации состояния больных и предупредить прогрессирование бронхообструктивного заболевания. Пациенты, получавшие современные комбинации длительно действующих бронходилататоров и ингаляционных глюкокортикоидов (в двойной или тройной схемах терапии), демонстрировали снижение количества обострений заболевания в течение года, имели достоверную динамику уменьшения выраженности одышки по шкале mMRC. Пациенты, применявшие ингаляционные глюкокортикоиды в монотерапии, бронходилататоры короткого действия по требованию или не получавшие бронхолитической терапии, не имели достоверной динамики выраженности одышки или частоты обострений, что свидетельствует о нецелесообразности данных тактик ведения больных. Результаты нашего исследования не противоречат ранее полученным данным. В многоцентровом исследовании SUPPORT в 2015 году с включением 20 регионов Российской Федерации проводилась оценка распространенности ХОБЛ и подходы к лечению пациентов в зависимости от клинического фенотипа (А, В, С, D), однако Пермский край не был включен в данное исследование. Наша научная работа с применением регионального регистра больных и включением большого количества пациентов с ХОБЛ и хроническим бронхитом с обструктивным компонентом (999 и 1534 человек соответственно) для Пермского края выполнена впервые.

В результате проведенных исследований впервые предложен алгоритм оптимизации динамического наблюдения пациентов с сочетанным течением хронических бронхообструктивных и сердечно-сосудистых заболеваний с использованием данных электронного регистра, предусматривающий

мероприятия ранней диагностики сердечно-сосудистых заболеваний: консультацию кардиолога и эхокардиографию у больных с выраженными симптомами ХОБЛ (фенотип В и D).

Теоретическая и практическая значимость работы.

С теоретической точки зрения установлено, что сердечно-сосудистые заболевания вносят существенный вклад в разнообразие симптоматики у больных ХОБЛ. Патология сердечно-сосудистой системы может сопровождаться такими симптомами как одышка и кашель, а течение заболевания имеет периоды обострения, что изменяет клиническую картину ХОБЛ и затрудняет дифференциальную диагностику. Учитывая, высокую частоту сочетания ХОБЛ с сердечно-сосудистыми заболеваниями (в Пермском крае 51,4% пациентов ХОБЛ имеют различные сердечно-сосудистые заболевания), такие пациенты должны находиться одновременно под наблюдением врачей пульмонологического и кардиологического профиля.

Анализ регистра позволил выделить группу больных (в Пермском крае 60,6%), которые имеют симптомы ассоциированные с ХОБЛ, такие как, одышка, постоянный кашель с выделением мокроты, снижение работоспособности, снижение показателя ОФВ1 по данным спирометрии (среднее значение $59,7 \pm 18,50$) - все это свидетельствует о наличии бронхообструктивного компонента, но при этом у больных нет спирометрического подтверждения ХОБЛ и соотношение ОФВ1/ФЖЕЛ в постбронходилатационном тесте составляет $\geq 0,7$. Это требует разработки новой теории о механизмах развития бронхообструктивных заболеваний.

В практику внедрены:

1. Электронный регистр пациентов хронической обструктивной болезнью легких и хроническим бронхитом с обструктивным компонентом, включающий такие разделы как паспортная часть; клинические данные (одышка по шкале mMRC, количество обострений в год, приступы удушья днем в неделю, приступы удушья ночью в месяц, потребность в купировании одышки в неделю, тест 6-MX); данные спирометрии (ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ1, ОФВ1/ФЖЕЛ,

ПСВ, СОС25-75); сведения о медикаментозной терапии, в отношении фармакологических групп препаратов (иГКС, ДДБА, ДДАХ, КДБА, КДАХ, иГКС/ДДБА, ДДБА/ДДАХ, иГКС/ДДБА/ДДАХ).

2. Алгоритм оптимизации динамического наблюдения больных с сочетанным течением ХОБЛ и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Положения, выносимые на защиту:

1. В Пермском крае отмечается высокий уровень заболеваемости и смертности от хронических бронхообструктивных заболеваний, обусловленный преобладанием пациентов с выраженными симптомами и частыми обострениями хронической обструктивной болезни легких в сочетании с сердечно-сосудистой патологией, недостаточной распространенностью в практике современных бронхорасширяющих препаратов с длительным эффектом.

2. Сердечно-сосудистые заболевания являются частым спутником хронической обструктивной болезни легких и хронического бронхита с обструктивным компонентом. Частота ассоциированного течения ХОБЛ с ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью увеличивается по мере снижения показателя функции внешнего дыхания.

3. Применение современных длительно действующих бронходилатирующих препаратов и вакцинопрофилактики против пневмококковой инфекции уменьшает выраженность симптомов и эффективно влияет на снижение частоты обострений хронической обструктивной болезни легких.

Апробация результатов.

Основные результаты диссертационного исследования были доложены и обсуждены на XXVIII Национальном Конгрессе по болезням органов дыхания «Электронные ресурсы в диагностике и оценке эффективности лечения. Региональные электронные регистры больных» (16-19 октября 2018 г., Москва); на 91-й итоговой научно-практической конференции молодых ученых ПГМУ имени академика Е. А. Вагнера (Пермь, 2018); научном заседании кафедры

пропедевтики внутренних болезней №1 ФГБОУ ВО «ПГМУ им. ак. Е. А. Вагнера» Минздрава России (2018).

Апробация диссертации проведена на расширенном заседании терапевтических кафедр ФГБОУ ВО «ПГМУ им. ак. Е. А. Вагнера» Минздрава России от 27 сентября 2019 года, протокол №2/2.

Публикации.

По материалам выполненной диссертационной работы было опубликовано 6 научных статей, в том числе 4 работы в печатных изданиях, рекомендованных ВАК Российской Федерации для публикации основных научных результатов и выводов диссертационных исследований.

Внедрение в практику.

Теоретические и практические положения, сформулированные и выдвинутые в диссертации, внедрены и активно используются в рабочих программах учебного процесса студентов лечебного факультета и ординаторов на кафедре пропедевтики внутренних болезней №1 ФГБОУ ВО «ПГМУ им. ак. Е. А. Вагнера» Минздрава России.

Алгоритм оптимизации динамического наблюдения пациентов с сочетанным течением хронической обструктивной болезни легких с сердечно-сосудистыми заболеваниями используется при обследовании и динамическом наблюдении пациентов в условиях ГАУЗ ПК ГКБ №4.

Электронный регистр пациентов ХОБЛ и хроническим бронхитом с обструктивным компонентом внедрен в практическую деятельность компанией, разрабатывающей информационные технологии для здравоохранения ООО «Сван», и используется при динамическом наблюдении пациентов с ХОБЛ в условиях работы Единой информационной системы здравоохранения Пермского края.

Диссертация выполнена в соответствии с планом научных исследований ФГБОУ ВО «ПГМУ им. ак. Е. А. Вагнера» Минздрава России, номер государственной регистрации 115030310059.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ СОЧЕТАННОГО ТЕЧЕНИЯ И КОМОРБИДНОСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ (ХОБЛ) С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

1.1 Современное представление о характере течения ХОБЛ и участии в патогенезе заболевания элементов воспаления.

ХОБЛ является общим, поддающимся профилактике и лечению, заболеванием, которое характеризуется выраженными в различной степени стойкими респираторными симптомами. Ограничение воздушного потока возникает вследствие дыхательной «ловушки» и/или альвеолярных аномалий, вызванных значительным воздействием вредных частиц или газов. Наиболее распространенные респираторные симптомы включают одышку, кашель и/или образование мокроты [122].

На сегодняшний день, среди всех причин смерти, ХОБЛ выходит на лидирующие позиции [110, 142, 174, 186]. Точная оценка распространенности заболевания имеет определенные сложности. Недавние исследования свидетельствуют о высокой частоте заболеваемости ХОБЛ в группах среднего и пожилого возраста. По имеющимся прогнозам, к 2020 году бронхообструктивные заболевания будут занимать место в первой пятерке по урону, наносимому здоровью, а также по значимости влияния на социально-экономический ущерб [52, 114].

ХОБЛ – заболевание, которое характеризуется сочетанием различных патогенетических механизмов, таких как, развитие мукоцилиарной дисфункции, структурных изменений бронхов, гиперинфляции с прогрессирующим ограничением воздушного потока и, как следствие, появление одышки и кашля. В развитии ХОБЛ принимают активное участие элементы системной воспалительной реакции, что приводит к неизбежной коморбидной патологии [92, 118]. Преобладание любого компонента патогенеза может быть выделено в отдельный фенотип ХОБЛ [53, 106, 119, 126].

Фенотип ХОБЛ – это определенная совокупность признаков, которые характеризуют клинические проявления и значимые исходы заболевания [19]. Еще в 2011 году экспертами, участвовавшими в создании GOLD [28], было сделано заключение о том, что определение тяжести течения ХОБЛ исключительно на основе данных спирометрии неправильно. Чтобы максимально учитывать состояние конкретного пациента, были разработаны опросники CAT и mMRC, которые заполняются больным самостоятельно и более полно отражают симптомы заболевания. Общий вывод о состоянии больного также должен основываться на определении риска обострений и неблагоприятных последствий, смерти вследствие ХОБЛ [63, 148].

В настоящее время для характеристики фенотипов ХОБЛ используют оценку выраженности симптомов бронхиальной обструкции (выраженность одышки по шкале mMRC) и количество обострений заболевания в год – два важных показателя, которые влияют на жизнь больного и отражаются в диагнозе. В исследовании Eclipse проводились поиски и изучение корреляционных связей между функциональными нарушениями легких и частотой обострений ХОБЛ. Хочется отметить интересный факт, что некоторые больные без выраженных нарушений функции внешнего дыхания по данным спирометрии ($ОФВ1 \geq 50\%$ от должных величин) все же отмечали снижение качества жизни и неудовлетворительную работоспособность. Следовательно, был сделан вывод о том, что степень тяжести вентиляционных нарушений не может быть единственным критерием стабильности течения ХОБЛ [78, 184]. ОФВ1 не отражает в полной мере тяжесть течения заболевания и скорость прогрессирования нарушений легочной функции. При оценке ХОБЛ должны использоваться различные параметры. Наряду со спирометрическими данными, клинические показатели помогают оценить течение болезни: выраженность симптомов и количество обострений в течение года. На основании выше описанных критериев выделяют 4 фенотипа ХОБЛ: А - без выраженных симптомов с редкими обострениями, В - с выраженными симптомами и редкими обострениями, С - без выраженных симптомов с частыми

обострениями и D - с выраженными симптомами и частыми обострениями [12, 18].

В докладе GOLD (2018) (<http://goldcopd.org>) подчеркивается, что в развитии ХОБЛ играет важную роль, как воздействие вредных факторов внешней среды, так и внутренних факторов организма. Признается патогенетическая роль изменений бронхиального дерева и ткани легкого. Вследствие длительного воздействия факторов риска ХОБЛ и генетической предрасположенности развиваются морфологические изменения бронхов, паренхимы, нарушается целостность соединительнотканного матрикса, разрушаются структурные элементы альвеол. Происходит удержание остаточного объема воздуха в легких на выдохе и формируется динамическая гиперинфляция, во многом определяющая клинические проявления заболевания [4, 175]. Несмотря на то, что ХОБЛ не сопровождается выраженными явлениями воспаления в дыхательных путях, в патогенезе заболевания имеются механизмы, позволяющие говорить об участии элементов системного воспаления. Вовлекаемые в процесс нейтрофилы нарушают равновесие окислительно-восстановительных процессов за счет активации металлопротеиназ, входящих в ферментные системы. Высокая экспрессия мембранных молекул адгезии в сочетании с протеолитической активностью ферментов играют важную роль в ремоделировании тканей [7, 23].

При развитии хронической обструктивной болезни легких в процесс вовлекаются все элементы респираторной системы. Цитокины и молекулы адгезии активно привлекают клеточные элементы с цитотоксическим потенциалом действия и обильным количеством биологически активных гранул [14, 26]. Пусковым фактором к высвобождению цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ЛТВ 4, ФНО- α , GM-CSF), как правило, являются компоненты табачного дыма и другие загрязняющие вдыхаемый воздух частицы [23, 136]. Нарушение системы, поддерживающей равновесие окислительно-восстановительных процессов и протеаз/антипротеаз, заключается в снижении антиокислительной защиты и повышении активности факторов окисления. Вырабатываемые нейтрофилами

ферменты обладают протеолитической активностью. Они способны нарушать целостность легочной ткани и стенок бронхиол, что приводит к развитию центрилобулярной эмфиземы (сдавлению мелких дыхательных путей – бронхиол) и формированию, так называемой, дыхательной «ловушки» [151, 156]. Дыхательная «ловушка», наряду с другими механизмами, приводит к развитию бронхообструктивного синдрома, который клинически проявляется одышкой и диагностируется по данным спирометрии в виде снижения соотношения ОФВ1/ФЖЕЛ в постбронходилатационном тесте $<0,7$. Протеазы и окислительный стресс принимают активное участие не только в формировании дыхательной «ловушки», но и в развитии других механизмов, влияющих на появление у больных одышки.

Начавшаяся в респираторном тракте воспалительная реакция приобретает системный характер за счет выхода в системный кровоток активированных клеток и биологически активных веществ. Сердечно-сосудистая система подвергается процессам формирования атеросклеротических бляшек и, как следствие, развиваются ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, тромбозы, сердечная недостаточность [35, 80].

ХОБЛ и атерогенез имеют общие факторы риска. К немодифицируемым факторам относится возраст пациентов. Действительно, атеросклероз чаще выявляют у лиц пожилого возраста, это может быть отнесено и к хроническим заболеваниям легких.

В исследовании INTERHEART было показано, что курение, как фактор риска развития ишемической болезни сердца, незначительно уступает гиперхолестеринемии и одновременно является прямой причиной развития ХОБЛ [183]. Каждая сигарета содержит более 2000 химических веществ. Связанные с курением эффекты имеют как местное (за счет повреждения тканей прямым воздействием химических веществ), так и системное (посредством вовлечения элементов системного воспаления, затрагивающего весь организм) действие [84, 187]. Постоянное, длительное воздействие химических веществ табачного дыма, в конечном итоге, приводит к дисбалансу

окислительно-антиоксидантных систем, нарушению перекисного окисления липидов [65, 187].

Без повреждения эндотелия, в том числе компонентами табачного дыма, не возможен запуск формирования атеросклеротической бляшки [127]. Возникшая эндотелиальная дисфункция проявляется нарастанием продукции молекул привлечения клеточных элементов, что облегчает проникновение лейкоцитов и окисленных липидов в сосудистую стенку. Интима начинает активно выбрасывать цитокины, привлекающие моноциты в формирующуюся атеросклеротическую бляшку. Моноциты претерпевают изменения, в результате которых появляются пенистые клетки [144]. Проф. Туевым и проф. Мишлановым (2008) была сформулирована лейкоцитарно-липопротеиновая теория, согласно которой после миграции в сосудистую стенку при тесном межклеточном контакте нейтрофилы реализуют липидвысвобождающую способность. Синтезируемые нейтрофилами белки обладают способностью связывать молекулы холестерина и тем самым образовывать белково-липидные комплексы. Недоокисленные липопротеины низкой плотности (ЛПНП), белки теплового шока стимулируют дифференцировку лейкоцитов, которые участвуют в поддержании хронического воспаления. Выше описанные механизмы лежат в основе атерогенеза [56, 132]. Оксидативный стресс, повреждение тканей и дисфункция иммунной системы могут быть общими факторами развития воспаления, прогрессирования атеросклероза и обструкции дыхательных путей [105, 139].

JD MacLay с соавт. (2013) занимался изучением прокоагулянтной активности при ХОБЛ и описал дисбаланс тромботических и антитромботических механизмов [144]. Высвобождаемые нейтрофилами металлопротеиназы, при развитии системной воспалительной реакции, способны активировать каскад коагуляционного гемостаза, что в свою очередь приводит к повышенному тромбообразованию [66, 141].

Описанные выше механизмы атерогенеза, повышенной прокоагулянтной активности, связанные с системным воспалением, а также длительное течение

хронического заболевания органов дыхания неизбежно приводят к поражению, как правых, так и левых отделов сердца. Еще одним важным компонентом одышки у больных ХОБЛ является диастолическая дисфункция сердца [57].

При патоморфологических исследованиях определяются структурные изменения бронхов, ремоделирование дыхательных путей за счет гипертрофии гладкой мускулатуры бронхов, перибронхиального фиброза. К профиброгенным медиаторам относятся трансформирующий фактор роста- β (Transforming growth factor TGF- β) [124] и ацетилхолин, которые стимулируют пролиферацию фибробластов. Синтезируемый фибробластами коллаген и TGF- β повышают экспрессию α -актина гладких мышц [125, 182]. Изменения легочной паренхимы, связанные с развитием пневмофиброза, ведут к нарушению эластичности и газообменной функции пораженных участков и являются необратимым (морфологическим) компонентом обструктивных нарушений дыхания [157]. Одышка также является признаком диффузного пневмофиброза. Клинические наблюдения подтверждают частое установление у больных ХОБЛ пневмофибротических изменений в легких, характер и выраженность которых могут быть различными. В зависимости от распространенности процесса в легких рестриктивные нарушения оказывают влияние и на восприятие больным одышки [2].

Экстрапульмональные проявления ХОБЛ, которые в последние годы все шире обсуждаются, позволяют определять ХОБЛ как заболевание с системными проявлениями. К наиболее изученным внелегочным эффектам относятся нарушения обмена веществ и опорно-двигательного аппарата. Скелетные мышцы ослабевают и становятся менее функциональными, костная структура теряет эластичность и становится хрупкой, медленными темпами, но прогрессивно снижается масса тела [68, 112]. Наиболее значимой является дисфункция скелетной мускулатуры, в патогенезе которой ведущая роль принадлежит системным эффектам воспаления, окислительного и нитрозативного стрессов. В основе потери мышечной массы лежит альтерация митохондриального аппарата миоцитов. Постепенно происходит снижение

толерантности к физической нагрузке и формирование мышечной слабости [46], в том числе дыхательной мускулатуры, что является очередным компонентом одышки у больных ХОБЛ.

Увеличение степени выраженности симптомов, прогрессирование одышки при ХОБЛ происходит, главным образом, за счет обострений заболевания [5]. Обострение ХОБЛ – это острое состояние, характеризующееся ухудшением респираторных симптомов, выходящих за рамки ежедневных колебаний, и требующее изменения используемой терапии [122]. К клиническим признакам, по которым мы можем судить о начале развития обострения, относятся появление или усиление затрудненного дыхания, увеличение объема отделяемой мокроты или изменения ее характеристик в виде усиления гнойности. Данные критерии были предложены N. R. Anthonisen и соавт. и описывают 3 типа обострений. I тип характеризуется наличием всех трех вышеуказанных критериев, для II типа характерно наличие 2 из них, при III типе присутствует 1 критерий обострения [99]. Обострения ХОБЛ являются основной причиной, которая заставляет больного обратиться за медицинской помощью, а также госпитализаций, снижения качества жизни, ухудшения прогноза, обострения других имеющихся хронических заболеваний, летальных исходов [168, 172].

По современным данным, самыми частыми причинами обострений ХОБЛ являются инфекционные агенты, среди всех случаев с установленной этиологией, на их долю приходится до 80% [38, 87]. Структурные изменения бронхов и нарушения местного противоинфекционного иммунитета при ХОБЛ создают условия для колонизации бактериальных агентов на поверхности эпителия респираторного тракта. *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *S. pneumoniae* вырабатывают факторы, которые приводят к развитию недостаточности элиминационных возможностей трахеобронхиального дерева и стимулируют повышенное образование бронхиального секрета. *H. influenzae* оказывает прямое цитопатогенное действие на эпителий респираторного тракта. Результатом колонизации является развитие эндобронхиального воспаления,

обусловленного действием продуктов микробного происхождения и ответной активацией провоспалительных цитокинов [96].

Таким образом, в патогенезе ХОБЛ имеются механизмы, позволяющие говорить о наличии элементов системного воспаления [26]. Вовлекаемые в процесс нейтрофилы нарушают равновесие окислительно-восстановительных процессов за счет активации металлопротеиназ, входящих в ферментные системы. Высокая экспрессия мембранных молекул адгезии в сочетании с протеолитической активностью ферментов играют важную роль в remodelировании тканей [23]. Структурные изменения, вызванные наличием элементов воспаления, описаны как в дыхательной, так и сердечно-сосудистой, опорно-двигательной системах. Общие механизмы приводят к одновременному поражению нескольких систем организма. В легких развивается центролобулярная эмфизема с формированием, так называемой, дыхательной «ловушки», снижается эластическая тяга легочной ткани. Со стороны сердечно-сосудистой системы происходит формирование атеросклеротических бляшек, развитие ишемической болезни сердца, нарушение диастолической функции сердца. Общие компоненты патогенеза способствуют появлению мышечной дисфункции и снижению толерантности к физической нагрузке [68, 112, 156]. Клиническим проявлением разнообразных вышеописанных нарушений является одышка, следовательно, она может выступать эквивалентом участия в патогенезе ХОБЛ элементов системной воспалительной реакции. На основании выше изложенного, можно сделать заключение о том, что участие воспалительных элементов наиболее активно представлено у пациентов ХОБЛ с выраженными симптомами и частыми обострениями – что соответствует клиническому фенотипу D.

1.2 ХОБЛ и патология сердечно-сосудистой системы.

Наиболее частые сопутствующие заболевания при ХОБЛ - сердечно-сосудистые. По данным разных авторов, на фоне ХОБЛ артериальную гипертонию выявляют в 28% случаев, а различные формы ишемической болезни сердца – в 10-62% [45, 83, 117, 167].

При сочетании ХОБЛ с группой сердечно-сосудистых заболеваний наблюдается наиболее неблагоприятный прогноз [102, 104]. В проводимых крупномасштабных исследованиях, посвященных эпидемиологии ХОБЛ, продемонстрированы значимые причины смертельных исходов пациентов, среди которых особо выделяются дыхательная недостаточность и патология сердечно-сосудистой системы. При этом главной причиной летальных исходов пациентов, имеющих легкое или средней степени тяжести течение ХОБЛ, становятся ишемическая болезнь сердца (ИБС) и сердечная недостаточность (СН) [163, 165]. AR Patel с соавт. (2013) [153] в своей научной работе показали, что больные ХОБЛ имеют высокий кардиоваскулярный риск. Постоянное участие элементов воспаления, имеющее место при ХОБЛ, со временем способствует формированию жесткой артериальной стенки. Уменьшение эластичности сосудистой стенки и её способности изменять свой просвет в зависимости от объема кровяного потока и его давления создает условия для травматизации имеющихся атеросклеротических бляшек, особенно в периоды обострения ХОБЛ [66, 91, 143]. Согласно данным популяционных исследований, у больных ХОБЛ риск смертельного исхода от сердечно-сосудистых событий 2–3 раза выше по сравнению с популяцией в целом. Прогностическим параметром кардиоваскулярного риска может выступать спирометрический показатель объема форсированного выдоха в первую секунду. Стойкое снижение ОФВ₁, прогрессирующее с течением времени, во многом определяет появление у пациента внелегочных заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых [49, 164].

Некоторые исследователи в своих научных статьях отмечают, что коморбидные состояния и ассоциированное течение с другими заболеваниями

на фоне ХОБЛ – распространенное явление [115, 150]. Свыше 90% больных ХОБЛ, относящихся к средней и пожилой возрастной категории (45 лет и старше) имеют, как минимум, одну сопутствующую нозологическую форму. Распространенное сочетание в клинической практике, с которым часто сталкиваются врачи – это одновременное течение у пациента артериальной гипертонии и ХОБЛ [88, 190]. Важно отметить, что гипоксемия патогенетически связана с развитием артериальной гипертензии. К клиническим отличиям артериальной гипертонии на фоне патологии органов дыхания, по сравнению с эссенциальной артериальной гипертонией, относятся: незначительное снижение цифр артериального давления в ночное время по сравнению с дневными показателями (менее 10% или вовсе его отсутствие), а также устойчивое повышение значений артериального давления в ночное время по данным суточного мониторирования (типы “non-dipper” и “night picker”) [37]. У данных пациентов отмечается тенденция к высоким среднесуточным разбросам цифр артериального давления, а значение среднего артериального давления имеет более значимое повышение. Больные ХОБЛ и артериальной гипертонией характеризуются более выраженными нарушениями функции внешнего дыхания и газового состава крови, а также нарушениями реологических свойств крови, которые определяются увеличением агрегации тромбоцитов, наличием застойных явлений в веноулярном отделе микроциркуляторного русла [8].

Вышеописанная группа больных представляет трудности в подборе лекарственной терапии, поскольку некоторые антигипертензивные средства могут оказывать действие бронхоконстрикции, тем самым усугубляя течение ХОБЛ [85]. Лечение артериальной гипертонии не должно приводить к усилению проявлений бронхообструкции и влиять на эффективность препаратов, применяемых для лечения хронической обструктивной болезни легких. Лекарственные средства из группы блокаторов кальциевых каналов фенилалкиламины (верапамил) и бензотиазепины (дилтиазем), положительно влияют не только на снижение периферического сосудистого сопротивления,

но и способны обеспечивать бронхорасширяющий эффект. Однако высокие дозы препаратов способны нарушать вентиляционно-перфузионное соотношение и приводить к понижению содержания кислорода в крови. У пациентов с артериальной гипертонией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких могут назначаться использоваться ингибиторы ангиотензин превращающего фермента. Препараты данной группы не влияют на проходимость дыхательных путей, однако имеют побочный эффект в виде кашля, который возникает в 10% случаев, и способен затруднять дыхание у больных ХОБЛ. Реже других препаратов это побочное действие вызывает цилазаприл [64]. Большинство диуретиков не оказывают влияния на бронхиальную проходимость и не изменяют вентиляционно-перфузионного соотношения, поэтому могут применяться при артериальной гипертонии у больных ХОБЛ. Препараты группы β -адреноблокаторов успешно применяются для лечения артериальной гипертонии, однако воздействие на β_2 -адренорецепторы способно спровоцировать бронхоспазм и может быть опасно для людей с патологией органов дыхания. Учитывая факторы риска и результаты недавних научных исследований, которые показали, что применение высокоселективных β_1 -адреноблокаторов не влечет негативного влияния на функцию внешнего дыхания больных ХОБЛ, возможно применение кардиоселективных β_1 -адреноблокаторов для пациентов с артериальной гипертонией [117].

Ишемическая болезнь сердца часто протекает ассоциировано с ХОБЛ. В настоящее время накоплено достаточно данных для констатации того, что ишемическая болезнь сердца и ХОБЛ, сочетающиеся у одного больного, не являются независимо сосуществующими заболеваниями, а способны взаимоотягощать течение друг друга [159]. Однако патофизиологические механизмы этого процесса до конца не изучены. Течение хронической обструктивной болезни легких влияет на сердечно-сосудистую систему, главным образом, за счет вовлечения в процесс элементов системного

воспаления [134, 145], которые воздействуют как на эндотелий сердечно-сосудистой системы, так и на паренхиму дыхательных путей.

Частота встречаемости ишемической болезни сердца среди пациентов с патологией органов дыхания показана в работе *Coronary Artery Disease Is Under-diagnosed and Under-treated in Advanced Lung Disease* [154]. При выполнении коронароангиографии у пациентов с патологией органов дыхательной системы (в том числе ХОБЛ), из 322 обследованных у 60% были обнаружены атеросклеротические изменения в коронарных артериях, а тяжелое поражение сосудов отмечалось у 16% пациентов. При этом значительная часть пациентов (53%) не предъявляли жалоб и имели бессимптомное течение ишемической болезни сердца. Еще в одном исследовании под руководством *ВМ Liang* [140], выполненном в 2013 году, подтверждается возможность бессимптомного течения ишемической болезни сердца у больных ХОБЛ. 354 пациентам с хронической обструктивной болезнью легких и наличием факторов риска ишемической болезни сердца была выполнена мультиспиральная компьютерная томография, выявившая гемодинамически значимое сужение коронарных артерий у 11,8%. В исследовании *ECLIPSE*, при помощи того же метода исследования, кальциноз коронарных артерий чаще диагностировали у больных ХОБЛ, чем в группе контроля (без ХОБЛ) [184].

Сочетанное течение ишемической болезни сердца и ХОБЛ вносит разнообразие в клиническую картину и осложняет диагностику заболеваний, что обусловлено общими звеньями патогенеза. В клинической практике бывает сложно определить, какая из болезней у данного конкретного пациента в данной клинической ситуации является первостепенной. Сложность для дифференциальной диагностики представляют острое коронарное событие и обострение ХОБЛ. Даже наиболее чувствительный маркер некроза миокарда – тропонин неспецифически повышается при обострении ХОБЛ, что было показано в исследовании *MG Harvey* (2004) [128]. У 25% пациентов, которые были госпитализированы с обострением ХОБЛ, выявлялось диагностически значимое повышение титра тропонина, при этом острый коронарный синдром

был подтвержден лишь у 10% из них. Данные результаты показывают возможность гипердиагностики острых сердечно-сосудистых событий у пациентов с обострением ХОБЛ, что указывает на необходимость комплексного ведения таких больных.

В комплексное лечение больных ХОБЛ в сочетании с ишемической болезнью сердца рекомендуется включать кардиоселективный β_1 -адреноблокатор III поколения небиволол. Препарат благоприятно влияет на клиническое течение ишемической болезни сердца, улучшает структурно-функциональное состояние камер сердца, повышает толерантность больных к физическим нагрузкам, и не оказывает негативного влияния на функциональное состояние респираторной системы [31, 43, 59, 133].

Больные, страдающие тяжелыми формами ХОБЛ, относятся к группе высокого риска внезапной смерти. Риск внезапной сердечной смерти определяется комплексом факторов: ишемией и электрической нестабильностью миокарда, дисфункцией левого желудочка, нарушениями вегетативной регуляции. При сочетании ишемической болезни сердца и ХОБЛ увеличивается частота регистрации нарушений ритма сердечных сокращений [189, 183]. Фибрилляция предсердий является самым распространенным нарушением сердечного ритма, а на фоне ХОБЛ распространенность этого вида аритмий значительно превышает средне популяционные показатели [32, 82]. Наличие фибрилляции предсердий отрицательно влияет на прогноз больных ХОБЛ, при этом значительно повышается риск тромбоэмболических осложнений и развитие сердечной недостаточности [116, 149]. Эпидемиология аритмий у больных ХОБЛ продемонстрирована в исследовании Copenhagen City Heart Study [107, 138], которое проводилось в несколько этапов с 1976 по 2003 гг. В результате проведенного исследования была установлена зависимость частоты возникновения фибрилляции предсердий от показателей функции внешнего дыхания. У больных ХОБЛ при значении ОФВ₁ <60% фибрилляция предсердий возникала в 2 раза чаще, чем у пациентов со значениями данного показателя $\geq 60\%$. Снижение ОФВ₁ является независимым

фактором риска развития фибрилляции предсердий [107, 162, 169]. По данным Российских национальных рекомендаций по диагностике и лечению больных с фибрилляцией предсердий 2017 г. [70], ХОБЛ встречается у 10-15% больных с фибрилляцией предсердий. В настоящее время нет специально предусмотренных схем лечения фибрилляции предсердий на фоне ХОБЛ, но учитывая возможное бронхоконстрикторное действие β -адреноблокаторов, у этой категории больных в терапии следует использовать селективные β_1 -адреноблокаторы.

Частыми формами в клинической практике являются суправентрикулярные и вентрикулярные нарушения ритма сердца. Несомненно, большую роль в прогнозе для жизни пациента с ХОБЛ играет сопутствующая ишемическая болезнь сердца и сердечная недостаточность. В случаях ХОБЛ другой важной причиной возникновения эпизодов аритмии может являться прием лекарственных препаратов, таких как, теофиллин, дигоксин, агонисты β_2 -рецепторов [24]. Весь спектр различных причин возникновения аритмий у больных ХОБЛ затрудняет получение полной картины данной клинической проблемы. Особое место в изучении аритмий сердца у больных ХОБЛ занимает мультифокальная предсердная тахикардия. Основными признаками этой формы нарушения ритма сердечных сокращений, по данным электрокардиографии, являются нерегулярная частота желудочковых сокращений более 100 ударов в минуту, морфологически различные Р-волны, которые различаются по форме, полярности, амплитуде, что лучше регистрируется в отведениях I, II, III; нерегулярные интервалы Р–Р, Р–R и R–R. Мультифокальная предсердная тахикардия ассоциируется в значительной степени с дыхательной недостаточностью, причем с ее возникновением связывают функциональные изменения в работе сердечной мышцы. Прогноз течения ХОБЛ при появлении этого типа сердечной аритмии принято считать неблагоприятным [21].

Отдельного внимания заслуживают больные с ХОБЛ и сердечной недостаточностью. Сочетание этих двух патологий потенцирует механизмы

системного воспаления и гипоксию, которые в свою очередь приводят к эндотелиальной дисфункции, повышению ригидности сосудистых стенок, активации тромбоцитов, ускорению процессов атерогенеза, дистрофии миокарда и скелетных мышц. У больного увеличивается риск неблагоприятных событий в виде рецидивирующего инфаркта миокарда, частых декомпенсаций хронической сердечной недостаточности и обострений ХОБЛ [22]. Селективные β -адреноблокаторы, имеющие большое значение при лечении сердечной недостаточности, не влияют значительно на краткосрочную функцию легких и не ослабляют β 2-индуцированную бронходилатацию. Селективные β 1-адреноблокаторы могут безопасно применяться у всех пациентов с сердечной недостаточностью и заболеваниями легких. Доказаны положительные эффекты статинов, иАПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина на кардиоваскулярную и респираторную заболеваемость и смертность у пациентов с ХОБЛ [16].

В последние годы отмечается увеличение распространенности сочетания ХОБЛ и сахарного диабета в связи с увеличением продолжительности жизни населения и увеличением частоты этих заболеваний с возрастом. Среди госпитализированных больных с ХОБЛ у 14% выявляется сахарный диабет [152]. В исследовании эндокринной системы у больных ХОБЛ, авторами было выявлено снижение андрогенного статуса более чем у 50% пациентов [177]. В связи с эндокринными изменениями и возможностью развития у таких больных метаболического синдрома, особое место занимает сахарный диабет второго типа [89]. Среди пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и сопутствующей ХОБЛ наблюдаются более высокие концентрации СРБ, фибриногена, ИЛ-6 и TNF- α по сравнению с пациентами без обструктивного заболевания легких, независимо от их пола и возраста [62]. Течение ХОБЛ при сахарном диабете 2-го типа имеет свои особенности, которые проявляются в более выраженной дыхательной недостаточности и частых обострениях ХОБЛ. Для пациентов характерны наличие гиперреактивности бронхов, гипоксемии, нарастания легочной гипертензии и легочного сосудистого сопротивления. Отмечаются

увеличение частоты развития и более тяжелое клиническое течение коронарной болезни сердца, хронической сердечной недостаточности и артериальной гипертензии, рефрактерных к терапии [69].

Таким образом, несомненно, важную роль в прогнозе для жизни пациента с ХОБЛ играет сопутствующая сердечно-сосудистая патология – ишемическая болезнь сердца и сердечная недостаточность. Больные, страдающие тяжелыми формами ХОБЛ, имеют высокий риск внезапной смерти, возникшей в результате нарушений ритма сердечных сокращений. Сердечно-сосудистые заболевания осложняют течение ХОБЛ, поэтому в клинической практике ведение таких больных требует мульти дисциплинарного подхода.

1.3 Лечение ХОБЛ и его влияние на коморбидность с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Основной задачей в лечении ХОБЛ является влияние на симптомы заболевания, предотвращение обострений и снижение смертельного риска [39]. Исследования, проведенные в последние годы, свидетельствуют о том, что прогрессирование ХОБЛ может быть замедлено или даже может иметь обратное развитие. Не смотря на то, что в популяции больных ХОБЛ величина ОФВ1 прогрессивно снижается в среднем на 33 мл в год, процесс этот протекает крайне неравномерно. В исследованиях у пациентов, получавших современные длительно действующие бронходилатирующие препараты (базисную терапию), средняя ежегодная потеря ОФВ1 составляет 33 ± 59 мл, а это означает, что у части больных ОФВ1 остается стабильным или даже увеличивается под воздействием терапии. В ходе исследования ECLIPSE почти

у четверти больных с разной тяжестью ХОБЛ величина ОФВ1 оставалась стабильной, а у 8% - увеличилась более чем на 20 мл/год. Причем, степень снижения ОФВ1 не зависела от возраста и стажа курения. Результаты исследования ECLIPSE свидетельствуют о том, что у части больных ХОБЛ прогрессирование заболевания можно остановить [137, 176].

При ХОБЛ под влиянием этиологических факторов нарушается функция мелких дыхательных путей и происходит удержание остаточного объема воздуха в легких на выдохе - формируется, так называемая, дыхательная «ловушка», которая во многом определяет клинические проявления заболевания [155]. Препараты, применяемые для лечения больных ХОБЛ, должны эффективно устранять динамическую гиперинфляцию и этому требованию отвечают современные ингаляционные бронходилататоры длительного действия (антихолинергические препараты и β_2 -агонисты) [11, 122]. Ингаляционные глюкокортикостероиды нашли свое место в лечении больных ХОБЛ в составе комбинированной терапии и эффективно применяются при частых обострениях, наличии гиперреактивности бронхов, высоком уровне оксида азота в выдыхаемом воздухе и эозинофилии мокроты ($>3\%$) и крови [36, 113]. При выборе лекарственных средств для лечения ХОБЛ в сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями необходимо иметь достоверную информацию о безопасности респираторных препаратов в отношении сердечно-сосудистого риска.

Длительно действующие антихолинергические препараты в терапии больных ХОБЛ, согласно рекомендациям GOLD 2018 [122] и Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ХОБЛ [90], рекомендуются в качестве препаратов первого ряда для монотерапии при любой степени тяжести ХОБЛ и входят в состав многих схем комбинированной терапии. Механизм действия антихолинергических препаратов у больных ХОБЛ основывается на блокировании ацетилхолина на уровне М3-рецепторов, расположенных на гладких мышцах дыхательных путей, что приводит к их расслаблению. Имеющиеся данные подтверждают безопасность применения

тиотропия бромида. Результаты исследования UPLIFT показали, что длительная терапия тиотропием позволяет модифицировать клиническое течение ХОБЛ и приводит к стойкому улучшению функциональных легочных показателей и качества жизни больных, уменьшению риска развития обострений и летальных исходов [9].

Антихолинергические препараты обладают минимальными сердечно-сосудистыми эффектами, не всасываются со слизистых оболочек дыхательных путей и не приводят к развитию системных эффектов [10]. Данные о безопасности использования тиотропия при сердечно-сосудистой патологии изучались в метаанализе 19 рандомизированных контролируемых исследований (всего 7819 больных, из них 4435 человек получали тиотропий, а 3384 – плацебо). Среди больных, получавших тиотропий, серьезные сердечно-сосудистые нежелательные эффекты встречались не чаще, чем в группе получавших плацебо (относительный риск летальности от сердечно-сосудистых заболеваний составил 0,57). Не было выявлено и нежелательных эффектов, связанных с ишемической болезнью сердца [135].

Показаниями для назначения длительно действующих β_2 -агонистов в монотерапии являются случаи нетяжелого течения ХОБЛ с низким риском обострений (пациенты фенотипов А и В). Также препараты данной группы широко применяются в различных схемах двойной или тройной комбинации с длительно действующими антихолинергическими средствами и ингаляционными глюкокортикоидами, оказывая влияние на уменьшение выраженности клинических проявлений, главным образом одышки [86, 122]. Принцип действия β_2 -агонистов заключается в расслаблении гладкой мускулатуры бронхов благодаря стимуляции β_2 -адренергических рецепторов, которые повышают уровень циклического АМФ и вызывают функциональный антагонизм к бронхоконстрикции [58].

β_2 -агонисты короткого действия могут использоваться у больных ХОБЛ по потребности для купирования выраженных симптомов бронхообструкции. Последние исследования говорят о безопасности применения этих препаратов у

пациентов с ХОБЛ и ишемической болезнью сердца без риска декомпенсации стабильного течения ИБС [100, 171]. По данным R. Wood-Baker и соавт. (2010), терапевтические дозы короткодействующих бета-2 агонистов безопасны для пациентов с ИБС [185]. Однако не рекомендуется применять высокие дозы β -2 агонистов короткого действия у пациентов, использующих длительно действующие бронходилататоры, так как подобная тактика может привести к развитию нежелательных побочных эффектов. Селективность бета-2 агонистов дозозависима. При увеличении дозы стимулируются и бета1-адренорецепторы, повышается потребность миокарда в кислороде и эктопическая активность миокарда, усугубляется гипокалиемия, происходит удлинение интервала QT [158]. Основное опасение вызывают потенциальные нарушения ритма как результат неселективной стимуляции бета-рецепторов, что может привести к чрезмерному увеличению скорости спонтанной диастолической реполяризации клеток синусового узла, а также появлению эктопических очагов в желудочках сердца. Однако подобные эффекты возможны лишь при чрезмерно больших дозах препаратов, либо при их парентеральном использовании [6, 90].

Бронхолитические средства оказывают положительное влияние на симптомы ХОБЛ, более выраженное по сравнению с влиянием на показатель ОФВ₁, и безопасны для пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией. Редукция симптомов ХОБЛ объясняется расслаблением гладких мышц бронхов, усилением мукоцилиарного клиренса, улучшением работы дыхательных мышц и уменьшением динамической гиперинфляции со снижением таких показателей, как остаточный объем и остаточная емкость легких. Одновременное назначение длительно действующих β -2 агонистов и антихолинергических препаратов повышает эффективность лечения, снижает риск побочных эффектов, оказывает большее влияние на ОФВ₁, чем каждый из препаратов в отдельности [103, 108, 180].

Патогенетически обусловлено применение при ХОБЛ противовоспалительных препаратов - ингаляционных глюкокортикоидов, которые представляют интерес, как препараты, способные уменьшать

выраженность эозинофильного воспаления дыхательных путей и участие механизмов системного воспаления [106, 166]. По результатам изучения биопсий слизистой оболочки бронхов и мокроты, эозинофильное воспаление имеется примерно у 10-40% пациентов со стабильным течением ХОБЛ [120]. Однако роль ингаляционных глюкокортикоидов ограничена, так как значимого положительного клинического эффекта быстро не достигается, а вероятность развития побочного эффекта в виде пневмонии высока. Поэтому нет рекомендаций по использованию препаратов данной группы в монотерапии ХОБЛ, но они успешно используются в комбинациях с длительно действующими бронходилататорами [81]. При включении ингаляционных глюкокортикостероидов в комбинированную терапию необходимо учитывать риск побочных эффектов (развитие пневмонии), и тот факт, что высокие суточные дозы ингаляционных глюкокортикоидов не имеют преимуществ по сравнению со средними суточными дозами [36].

Результаты большинства рандомизированных клинических исследований, посвященных фармакотерапии ХОБЛ, свидетельствуют об уменьшении выраженности симптомов и количества обострений, увеличении времени до развития первого обострения и улучшении качества жизни пациентов, при длительном применении фиксированной комбинации ингаляционного глюкокортикоида и длительно действующего β -2 агониста [109]. При этом риск смерти от всех причин в течение года снижается на 54% [86, 173]. В исследовании INSPIRE, которое включало более 1300 пациентов, сравнивалась эффективность и безопасность комбинации сальметерол/флутиказон в дозе 50/500 мг 2 раза в день и тиотропия бромид в дозе 18 мг однократно [179]. В группе пациентов, получавших комбинированную терапию бета-2 агонистом длительного действия и ингаляционным глюкокортикоидом, смертность от всех причин оказалась ниже, чем в группе м-холиноблокатора (3% против 6%, $p = 0,032$). Сходные результаты были получены и в отношении смертности от сердечно-сосудистых причин (1% и 3% соответственно).

В другом ретроспективном эпидемиологическом исследовании было показано, что ингаляционные глюкокортикоиды позволяют снизить риск развития острого инфаркта миокарда у больных ХОБЛ [129, 178]. При анализе результатов было выявлено, что среди больных ХОБЛ, принимавших ингаляционные глюкокортикоиды ($n=371$), частота развития острого инфаркта миокарда на 18% ниже, чем среди пациентов, не принимавших препараты данной группы, при этом максимальный эффект по снижению риска развития острого инфаркта миокарда на 32% ($p < 0,05$), отмечен у больных, принимавших низкие дозы ингаляционных глюкокортикоидов (50-200 мкг в пересчете на беклометазона дипропионат) [130].

В исследовании EUROSCOP, в котором в течение 3 лет у больных ХОБЛ сравнивалась эффективность терапии ингаляционным будесонидом ($n= 593$) и плацебо ($n=582$), сердечно-сосудистые события достоверно чаще наблюдались в группе плацебо (5,3% против 3,0%, $p < 0,05$) [33]. В нескольких исследованиях было показано снижение сердечно-сосудистой летальности у больных ХОБЛ при применении ингаляционных глюкокортикоидов, что свидетельствует об их способности улучшать сердечно-сосудистый прогноз у пациентов с ХОБЛ.

Применение системных глюкокортикоидов у больных ХОБЛ показано только при обострении заболевания и только короткими курсами для снятия выраженного отека дыхательных путей, преднизолон 30-40 мг/сут внутрь в течение 5 дней [33, 94].

Таким образом, ХОБЛ представляет собой распространенное тяжелое заболевание, требующее длительного лечения. Данные литературы свидетельствуют о распространенности ХОБЛ в сочетании с артериальной гипертонией около 28%, а ХОБЛ и ишемическая болезнь сердца встречаются у одного пациента в 10-62% случаях. ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания имеют общие патогенетические механизмы и способны утяжелять клиническое течение и ухудшать прогноз для пациента. Вопросы лечения ассоциированного течения и коморбидности ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваний являются очень актуальными. В настоящее время доказана безопасность применения

бронхолитической терапии для пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией.

1.4 Медицинские электронные системы. Роль регистров пациентов в динамическом наблюдении пациентов.

В настоящее время бурное развитие информационных технологий затрагивает все сферы жизни человека, в том числе, и область здравоохранения. Активно развивается направление автоматизации деятельности и управления медицинскими учреждениями. Электронные системы предоставляют широкие возможности по ведению электронной истории болезни, обеспечивая преимущество оказания медицинской помощи и контроль качества предоставляемых медицинских услуг, автоматизируют ведение электронного документооборота, а также оказывают поддержку врачу на всех этапах лечебно-диагностического процесса [1, 20].

Существующие разработки в сфере медицинского программного обеспечения, которые ориентированы на лечебный процесс, можно разделить на классы:

- 1) медицинские информационные системы, предназначенные для комплексной автоматизации медицинских учреждений (КМИС);
- 2) телемедицинские и web-ориентированные системы для удаленного мониторинга;
- 3) медицинские регистры и системы оценки состояния здоровья населения;
- 4) интеллектуальные системы для диагностики и поддержки принятия врачебных решений.

КМИС ориентированы на конкретное медицинское учреждение и направлены на автоматизацию определенных видов деятельности. Важными составляющими являются электронная история болезни и электронный документооборот [29, 34]. Успех таких разработок зависит во многом от возможности быстрого внедрения системы в ЛПУ различного профиля.

Телемедицинские системы объединяют различные лечебно-профилактические (и другие виды) учреждений в единую информационную сеть для различных консультаций, обучения и удаленной диагностики. Для их реализации необходимо специальное оборудование, обеспечение сетью и выходом в Интернет медицинских учреждений [74].

Интеллектуальные системы ориентированы на диагностический процесс и его поддержку. Как правило, такие системы используют экспертные знания, алгоритмы интеллектуального анализа данных и логический вывод для получения диагностических решений [75, 76]. В качестве диагностических решений могут выступать дифференциально-диагностические ряды, выделение ведущего синдрома, прогноз осложнений, назначение конкретной схемы лечения и другие варианты. К примерам таких систем можно отнести «Вест-Синдром» (диагностика судорожных состояний - эпилепсии), «Диаген» (диагностика генетических патологий), «Дин» (диагностика неотложных состояний у детей).

Рассмотрим подробнее медицинские регистры. Регистр больных представляет собой базу данных о пациентах, объединенных общим признаком

в виде наличия какого-либо заболевания. База данных учитывает определенный набор критериев, клинических параметров, сведения о лекарственных препаратах и других методах оказания медицинской помощи, и пополняется с определенной периодичностью.

Развитие современной медицины направлено на повышение эффективности и безопасности лечения, стандартизации медицинских услуг и систем здравоохранения в целом [121, 170]. Ведение регистров больных с различными нозологическими формами направлено, в том числе, и на решение этих задач. Регистры предоставляют данные о применении медицинских технологий: эффективность, безопасность, мониторинг результатов лечения в условиях реальной клинической практики. Клинические регистры пациентов используются в целях изучения рутинной клинической практики ведения пациентов с различными заболеваниями, оценки качества медицинской помощи, лекарственных средств, медицинской техники и медицинских услуг с точки зрения ориентированности на больного: безопасности, эффективности, экономической целесообразности применения, своевременности применения и доступности для людей. Качественным отличием регистров пациентов от другого источника клинических данных является более высокая продолжительность их ведения, что позволяет оценивать отдаленные результаты [13].

В мировой практике используются регистры различные как по дизайну, так и по целевому назначению. Выбор вида регистра зависит от цели его ведения и определяется самими разработчиками. В настоящее время принято выделять три основных вида регистров:

1. регистры лекарственных средств и медицинской техники;
2. регистры заболеваний (моно- и полинозологические);
3. регистры оказания медицинской помощи [93].

Еще на этапе планирования регистра должны быть сформулированы цели. Поскольку регистр не должен являться базой максимально возможного количества данных, набор регистрируемых показателей должен быть заранее

четко определен. Для составления и ведения клинического регистра такой набор данных должен включать: паспортную часть, критерии постановки диагноза, жалобы больного, важные для динамической оценки (выраженные в бальной оценке по клиническим шкалам, если это возможно), данные объективного обследования, инструментальные и лабораторные показатели, необходимые для динамического наблюдения, лекарственная терапия. Оптимальное количество регистрируемых параметров 30-50. Для повышения эффективности, упрощения обобщения и слияния данных различных регистров, разрабатываемые системы должны быть валидны, собираемая информация должна быть стандартна и представлена в одинаковой форме для каждого пациента [44, 121].

В настоящее время при заполнении регистра перестает использоваться ручной труд медицинских работников, а все чаще применяется автоматическое заполнение электронных таблиц. Учитывая большие объемы информации: численность пациентов, количество параметров, включенных в регистр - электронные системы, функционирующие на базе специально разработанного программного обеспечения, сокращают время заполнения регистров, позволяют обрабатывать большой объем информации, обновлять и пополнять данные с большей периодичностью [77]. Для того чтобы осуществлялось заполнение и динамическое пополнение регистра новыми данными, относящимися к клинической части, создаются интерактивные электронные опросники для пациентов. Специально разработанные программы для портативных компьютеров, включающие интерактивные опросники, размещаются в сети Интернет и доступны для больных. Опрос построен по проблемному принципу, что позволяет максимально детализировать жалобы и пропускать разделы анкеты с проблемами, которые не беспокоят пациента, сокращая тем самым время опроса. Итогом заполнения интерактивной анкеты является автоматическое заключение о синдромном диагнозе и заполнение соответствующих разделов регистра.

На данный момент в Российской Федерации функционируют регистры пациентов на различных уровнях организации здравоохранения. Предпосылкой для разработки регистров пациентов на федеральном уровне стал запуск программы «7 нозологий», целью которой являлось обеспечение дорогостоящими лекарственными препаратами больных с редкими заболеваниями. Данная программа разработана на основании приказа Министерства Здравоохранения РФ №727 «Об органе, осуществляющем ведение Федерального регистра больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, миелолейкозом, рассеянным склерозом, а также после трансплантации органов и (или) тканей» [67]. Законодательная основа для составления регистров пациентов с различными нозологиями на федеральном уровне является предпосылкой для их более масштабного развития. В последние годы активно ведутся разработки по созданию и ведению регистров на региональных уровнях на базах отдельных лечебно-профилактических учреждений и ведущих научно-исследовательских центров.

Таким образом, составление и динамическое ведение клинических электронных регистров больных – новый инструмент снижения смертности и повышения качества жизни. Данные, полученные из корректно разработанных и заполняемых регистров, позволяют получить представление о реальной клинической практике ведения пациентов с различными заболеваниями, в том числе и ХОБЛ, а также оценить клиническую и экономическую эффективность применения отдельных лекарственных препаратов, их безопасность и качество.

Основным методом ведения регистров должно являться автоматическое заполнение данных на основе интерактивных опросов пациентов, что позволит сократить трудозатраты медицинских работников и получить динамическое обновление и пополнение данных. При этом оптимальное количество параметров, включаемых в клинический регистр, должно составлять 30-50. Целесообразность сочетания медицинских регистров и интеллектуальных систем для диагностики и поддержки принятия врачебных решений

заключается в применении предварительного синдромного этапа диагностики. Специально разработанные программы, включающие интерактивные опросники, позволяют максимально детализировать жалобы пациента и делать заключение о синдромном диагнозе.

Это позволяет определить план дополнительного обследования, повышает точность нозологической диагностики, увеличивает количество выявленных больных, имеющих признаки регистрируемого заболевания.

Глава II МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено в 2016-2019 годах на кафедре пропедевтики внутренних болезней №1 ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера.

Работа включала в себя составление и анализ электронного регионального регистра больных хронической обструктивной болезнью легких и хроническим бронхитом с обструктивным компонентом за 2016 и 2017 годы в Пермском крае. На основе регистра проводилось изучение особенностей клинического течения и взаимовлияния патологических изменений респираторной и сердечно-сосудистой систем.

Больные, включенные в регистр, имели признаки бронхообструкции и схожие клинические данные, однако результаты проведенной спирометрии послужили основанием для выделения 2 групп наблюдения (в зависимости от значения показателя ОФВ1/ФЖЕЛ в постбронходилатационном тесте) и сравнения их между собой. Были установлены особенности программ

медикаментозного лечения ХОБЛ и частота их применения. Анализ клинических данных в разные годы позволил осуществить динамическое наблюдение и сделать выводы об эффективности применяемых в клинической практике программ лечения. На основе анализа регионального регистра больных хроническими бронхообструктивными заболеваниями было выявлено, что частота сердечно-сосудистой патологии (артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности) многократно превосходит другие сопутствующие заболевания. Поэтому возникла необходимость модификации ведения пациентов ХОБЛ с учетом коморбидности, обусловленной в основном кардиоваскулярными заболеваниями.

2.1 Дизайн исследования.

Дизайн исследования состоял в составлении и анализе клинического регионального регистра больных ХОБЛ и хроническим бронхитом с обструктивным компонентом (рис. 1). Всего было проанализировано 4228 клинических случаев хронических бронхообструктивных заболеваний, наблюдавшихся специалистами первичного звена медицинской помощи с диагнозами ХОБЛ и хронический бронхит. После учета данных выполненной спирометрии из дальнейшего анализа были исключены 1695 пациентов, которые нуждались в дообследовании. Критерий исключения – отсутствие спирометрического исследования. Снижение соотношения ОФВ₁/ФЖЕЛ <0,7 в постбронходилатационном тесте было установлено у 999 пациентов из 2533 (39,4%), которые имели истинную ХОБЛ. 60,6% пациентов не имели спирометрического критерия ХОБЛ, но наличие у данных больных клинической картины прогрессирующего бронхообструктивного заболевания

(одышка прогрессирующего характера, продолжительный кашель с мокротой, длительный стаж курения, сухие хрипы при аускультации легких и другие данные объективного обследования) требует динамического наблюдения с мониторингом данных спирометрии, и, нередко, лечения, соответствующего диагнозу ХОБЛ, поэтому таких пациентов нельзя исключать из регистра. Это послужило основанием для выделения двух групп наблюдения и сравнения их между собой. Группа 1 – 999 пациентов с диагнозом ХОБЛ, у которых по данным спирометрии соотношение $ОФВ1/ФЖЕЛ < 0,7$ в постбронходилатационном тесте, группа 2 – пациенты с хроническим бронхитом и наличием обструктивного компонента ($ОФВ1/ФЖЕЛ \geq 0,7$, $ОФВ1 < 80\%$).

Пациенты ХОБЛ группы 1 были разделены на фенотипы А, В, С и D, согласно рекомендациям Европейского респираторного общества, на основе выраженности одышки по шкале mMRC и количества обострений за год. Аналогичный подход с использованием шкалы mMRC и частоты обострений хронического бронхита за прошедший год был применен к пациентам группы 2. Критерий исключения – отсутствие балльной оценки одышки по шкале mMRC и/или указания на количество обострений заболевания за год.

В обеих группах наблюдения среди бронхообструктивных заболеваний мы проанализировали структуру и частоту встречаемости сопутствующей патологии, изучили особенности сочетанного течения с сердечно-сосудистыми заболеваниями, как наиболее распространенными.

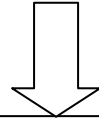
Больные, включенные в регистр, получали различные препараты. Нами были выделены часто применяемые в клинической практике схемы лечения бронхообструктивных заболеваний. 1 - Применение только ингаляционных глюкокортикоидов в монотерапии (иГКС); 2 – длительно действующие антихолинергические препараты в монотерапии (ДДАХ); 3 - длительно действующие бета-2 агонисты в монотерапии (ДДБА); 4 - комбинация ингаляционного глюкокортикоида с длительно действующим антихолинергическим препаратом (иГКС/ДДАХ); 5 - комбинация

ингаляционного глюкокортикоида с длительно действующим бета-2 агонистом (иГКС/ДДБА); 6 - двойная длительно действующая бронходилатирующая терапия (ДДАХ/ДДБА); 7 - тройная схема лечения с добавлением ингаляционного глюкокортикоида к двойной длительно действующей бронходилатирующей терапии (иГКС/ДДАХ/ДДБА); 8 - использование только препаратов короткого действия (КДБД: КДАХ или КДБА или КДАХ/КДБА); 9 - отсутствие применения медикаментозной терапии.

Мы оценили динамику клинических симптомов по изменению выраженности одышки в баллах по шкале mMRC, количеству обострений за год, по спирометрическим показателям в зависимости от различных программ медикаментозного лечения согласно данным регистра за 2 года (2016 и 2017 гг). Были проанализированы 567 клинических случаев ХОБЛ в динамике.

В результате анализа регистра, включающего больных с бронхообструктивными заболеваниями, был предложен алгоритм оптимизации динамического наблюдения пациентов с сочетанным течением ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваний.





6. Алгоритм оптимизации динамического наблюдения пациентов с сочетанным течением ХОБЛ и сердечно-сосудистыми заболеваниями на основе данных электронного регионального регистра

Рис.1. Схема дизайна исследования

2.2 Клинический материал

Объектами исследования стали данные специально разработанного электронного регионального регистра, объединяющего больных хронической обструктивной болезнью легких, и тех, кто имеет признаки бронхообструктивного заболевания с высоким риском развития ХОБЛ. Регистр составлен на основе отчетов медицинских организаций Пермского края, а также данных интерактивного электронного опросника программы для ЭВМ «Электронная поликлиника», размещенной в сети интернет [55]. Электронный регистр включает: паспортную часть (ФИО/логин в программе «Электронная поликлиника», пол, возраст, рост, вес, ИМТ, диагноз, тяжесть течения заболевания, степень тяжести ДН, сопутствующие заболевания); клинические данные (одышка по шкале mMRC, количество обострений в год, приступы удушья днем в неделю, приступы удушья ночью в месяц, потребность в купировании одышки в неделю, тест 6-МХ); данные спирометрии (ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ1, ОФВ1/ФЖЕЛ, ПСВ, СОС25-75); сведения о медикаментозной терапии, в отношении фармакологических групп препаратов (иГКС, ДДБА, ДДАХ, КДБА, КДАХ, иГКС/ДДБА, ДДБА/ДДАХ, иГСК/ДДБА/ДДАХ), о вакцинациях против гриппа и пневмококковой инфекции. На основе данного регистра проводилось исследование особенностей клинического течения ХОБЛ и взаимосвязи с сердечно-сосудистыми заболеваниями, анализ практики лекарственной терапии ХОБЛ в зависимости от характера течения заболевания, выраженности его симптомов и коморбидности с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Всего было проанализировано 4228 клинических случаев из 44 медицинских организаций. Среди них мужчин 2783, женщин 1445, средний возраст составил 66 ± 11 лет. В регистр были включены пациенты, имеющие спирометрический критерий ХОБЛ, а также больные с хроническим бронхитом и наличием бронхообструктивного компонента с высоким риском развития ХОБЛ.

При исследовании респираторной функции легких, диагноз ХОБЛ подтверждался, если по данным спирометрии постбронходилатационные значения $ОФВ1/ФЖЕЛ < 0,7$. В качестве бронходилатационного препарата при проведении теста использовался бета-2 агонист короткого действия сальбутамол в дозе 400 мкг с измерением бронходилатационного ответа через 15 мин.

У части пациентов, которые не имели диагностического спирометрического критерия ХОБЛ или возможности своевременного выполнения данного исследования, диагноз основывался на таких клинических данных, как наличие факторов риска (длительный стаж курения, индекс курящего человека > 10 пачка/лет), длительный анамнез кашля, жалобы на одышку, которая имела прогрессирующий характер. При физикальном обследовании подтверждалось наличие бронхообструкции аускультативно, наличием гиперинфляции и резистентности грудной клетки, расширением межреберных промежутков, преобладанием эмфиземы в нижних отделах легких. Рентгенологические признаки, на которые врачи обращали внимание, включали эмфизему, увеличение объема легочных полей, перибронхиальный фиброз. Таким образом, пациенты имели клинические признаки хронического заболевания органов дыхания с ограничением функции внешнего дыхания и были включены в регистр больных с диагнозом хронический бронхит с обструктивным компонентом. Такие пациенты имеют высокую вероятность развития ХОБЛ, требуют динамического наблюдения и дообследования.

Оценив показатели функции внешнего дыхания, мы выделили больных с диагнозом ХОБЛ ($ОФВ1/ФЖЕЛ < 0,7$ в постбронходилатационном тесте, группа 1), и больных хроническим бронхитом с обструктивным компонентом ($ОФВ1/ФЖЕЛ \geq 0,7$ в постбронходилатационном тесте, группа 2); 1695 пациентов нуждались в дообследовании и были исключены из анализа на следующих этапах работы.

На основе клинической классификации, предложенной экспертами GOLD 2018, с учетом выраженности одышки по шкале mMRC и количеству

обострений за год пациенты ХОБЛ были распределены на фенотипы А, В, С, D. Аналогичный подход фенотипирования мы применили к больным группы 2 с хроническим бронхитом и выделили подгруппы пациентов без выраженных симптомов с редкими обострениями (А), с выраженными симптомами и редкими обострениями (В), без выраженных симптомов с частыми обострениями (С), с выраженными симптомами и частыми обострениями (D). Пациенты имели выраженные симптомы ХОБЛ или хронического бронхита, если суммарный балл по шкале одышки ≥ 2 , о частых обострениях свидетельствуют ≥ 2 -х госпитализаций по поводу бронхообструктивного заболевания в год. Больные, у которых нет необходимых данных для определения фенотипа: 194 в группе 1 и 402 человека в группе 2 - были исключены из анализа (19,4% в группе 1 и 26,2% в группе 2).

В обеих группах мы изучили частоту сопутствующих заболеваний и выявили, что чаще других с ХОБЛ ассоциируется сердечно-сосудистая патология. Диагностика заболеваний сердечно-сосудистой системы осуществлялась врачами участковыми-терапевтами на амбулаторном этапе обследования и лечения пациентов.

Нами проведены анализ частоты применения различных программ медикаментозного лечения и оценка влияния лекарственной терапии на динамику клинических симптомов, количество обострений и функцию внешнего дыхания по данным спирометрии путем сопоставления данных регистра больных за 2016 и 2017 гг. В результате были сформированы 2 группы пациентов. В группу 1 с подтвержденным диагнозом ХОБЛ по данным спирометрии $ОФВ1/ФЖЕЛ < 0,7$ в постбронходилатационном тесте вошли 999 человек. Среди них мужчин 718 и 281 женщин. Средний возраст больных 67 ± 10 лет. В группу 2 вошли 1534 пациента, которые имели симптомы бронхообструкции и высокий риск развития ХОБЛ. Мужчин в группе было 1032, женщин 502. Средний возраст составил 65 ± 11 лет. Обе группы сопоставимы между собой по соотношению полов, среднему возрасту пациентов ($p=1,0000$).

В выделенных нами группах, среди пациентов с подтвержденным диагнозом ХОБЛ (группа 1) и пациентов с хроническим бронхитом и обструктивным компонентом, высоким риском развития ХОБЛ (группа 2), преобладали мужчины: 71,9% - в 1-ой группе и 67,3% - во 2-ой; женщины составили 28,1% и 32,7% соответственно (таб.1). Средний возраст больных составил в 1 группе 67 лет, а во 2 – 65 лет.

Таблица 1.

Распределение в группах наблюдения по полу.

	Группа 1 (n=999)	Группа 2 (n=1534)
Мужчины	71,9%	67,3%
Женщины	28,1%	32,7%

В обеих группах достоверно преобладали мужчины ($p=0,0000$).

В группе 1 среди пациентов с подтвержденным диагнозом ХОБЛ по данным спирометрии мы проанализировали частоту сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний в различных фенотипах и оценили индекс коморбидности Charlson. Данный индекс оценивает прогноз больных с длительными сроками наблюдения, при его расчете учитываются возраст пациента и сопутствующие заболевания. При превышении человеком сорокалетнего возраста за каждую декаду жизни добавляется 1 балл и суммируется с баллом, который соответствует имеющимся сопутствующим заболеваниям пациента (таб.2).

Бальная оценка сопутствующих заболеваний при расчете индекса коморбидности Charlson.

Сопутствующие заболевания	Балл
Инфаркт миокарда	1
Сердечная недостаточность	1
Поражение периферических сосудов	1
Преходящее нарушение мозгового кровообращения	1
Острое нарушение мозгового кровообращения с минимальными остаточными явлениями	1
Деменция	1
Бронхиальная астма	1
Хронические неспецифические заболевания легких	1
Коллагенозы	1
Язвенная болезнь желудка и /или двенадцатиперстной кишки	1
Цирроз печени без портальной гипертензии	1
Сахарный диабет без органических поражений	1
Острое нарушение мозгового кровообращения с гемиплегией или параплегией	2
Хроническая почечная недостаточность с уровнем креатинина >3мг%	2
Сахарный диабет с органическими поражениями	2
Злокачественные опухоли без метастазов	2
Острый и хронический лимфо- и миелолейкоз	2
Лимфомы	2
Цирроз печени с портальной гипертензией	3
Злокачественные опухоли с метастазами	3
Синдром приобретенного иммунодефицита	6

При подсчете индекса коморбидности, если больной набирает 1 балл – прогноз на 10-летнюю выживаемость составляет 96%, при 2-х баллах – 90%, 3 балла – 77%, 4 балла – 53%, 5 баллов – 21%, при сумме баллов >5 10-ти летняя выживаемость составляет менее 20%.

2.3 Методы исследования

Пациенты, включенные в электронный регистр, проходили амбулаторное обследование у врачей первичного звена, а также были консультированы специалистами врачами-пульмонологами с применением технологий электронной медицины, а именно, использование Единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения, изучение электронных историй болезни и проведение телемедицинских консультаций. Учитывая большое количество включенных в исследование пациентов, а также территориальную удаленность некоторых районов Пермского края, телемедицинский контакт имеет ряд преимуществ. Он сокращает время, расходы пациента, повышает доступность медицинской помощи, в том числе специализированной. В настоящее время реализация телемедицинских консультаций осуществляется в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения РФ от 30 ноября 2017г. №965н «Об утверждении порядка организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий».

На практике применялись 3 вида телемедицинских консультаций:

1. Заочные консультации (с официальным названием согласно вышеупомянутому Приказу – отложенные), при реализации которых имел место лишь анализ медицинской документации и результатов обследования пациента, заложенных в Единую информационную систему. После оценки полученных данных специалист давал свое заключение. Протокол удаленной консультации включает в себя стандартные разделы: жалобы, анамнез, объективный статус, диагноз и рекомендации. Его можно распечатать и вклеить в амбулаторную карту, а также, он сохраняется на сервере неопределенно долго, что позволяет в дальнейшем вернуться к нему, проанализировать клиническую ситуацию, сопоставив с ныне существующей, то есть отследить динамику процесса диагностики и лечения.

2. Очные консультации, официально именуемые как «консультации в режиме реального времени», дополнялись собственно телемедицинским

контактом удаленного консультанта и пациента с помощью другого технического обеспечения. При этом у врача имелась возможность видеть пациента, задавать ему вопросы, при необходимости, задавать вопросы врачу, представляющему больного.

3. Телемедицинские консультации, дополненные интерактивным анкетированием с использованием компьютерной программы «Электронная поликлиника». Оценивая перед телемедицинским контактом результаты анкетирования, врач получал подробные сведения о детализированных жалобах пациента и заключение программы о предварительном синдромном диагнозе.

«Электронная поликлиника» - специально разработанная компьютерная программа, которая размещена в сети интернет и доступна по электронному адресу <http://klinikcity.ru>. Она состоит из 6 модулей, включая, респираторный. Интерактивный опрос построен по проблемному принципу. Пациент имеет возможность выбрать наиболее существенную для него медицинскую проблему (жалобу) с дальнейшим углубленным ее изучением, отвечая на ряд конкретизирующих вопросов. Общее количество вопросов респираторного модуля, включая уточняющие, составляет 163, что позволяет программе проанализировать 20 клинических проблем, а после учета каждого симптома составить один из 8 вариантов предварительного синдромного заключения. Дополнительным преимуществом интерактивной системы «Электронная поликлиника» является возможность автоматического построения динамически пополняемой таблицы. Часть электронного регионального регистра больных ХОБЛ и хроническим бронхитом, включающая паспортные и клинические данные, заполнялась автоматически после компьютерной обработки интерактивного опроса тестируемого пациента.

Врач терапевт участковый при обследовании пациента, имеющего респираторные жалобы, на амбулаторном этапе использовал в работе интерактивный опрос в программе «Электронная поликлиника». После обработки ответов больного программа предлагала оптимальный вариант индивидуального плана обследования в виде выписок из актуальных

клинических рекомендаций, а после учета внесенных лабораторных показателей и данных инструментального обследования на экране монитора появлялось заключение о синдромном диагнозе. При наличии у пациента бронхообструктивного синдрома и постановке врачом диагноза ХОБЛ или хронического бронхита, паспортные и клинические данные заносились автоматически в сводную таблицу, которую мы в дальнейшем использовали для составления клинического регистра. Опрос больного и результаты его обработки компьютерной программой в виде электронного документа прикреплялись к истории болезни в Единой государственной информационной системе (ЕГИС), что использовалось для проведения телемедицинских консультаций в условиях ограниченного контакта с больным.

Интерактивное анкетирование и проведение очных телемедицинских консультаций (ТМК) в режиме реального времени с установлением видео- и аудиоконтакта проводились в специально оборудованном кабинете с участием технического работника или непосредственно в кабинете врача. К необходимому оборудованию относятся: персональный компьютер с доступом к сети Интернет и оснащенный программой Cisco Jabber для осуществления телеконференций, а также видео- и аудиотехника. Врач или работник специально организованного кабинета для проведения ТМК помогал пациенту пройти интерактивный опрос респираторного модуля в программе «Электронная поликлиника», предварительно получив индивидуальный код доступа для больного в справочной службе ГАУЗ ПК ГKB №4 (для медицинского персонала и записи на телемедицинскую консультацию). В справочном отделе ГKB №4 сотрудниками ведется журнал ТМК, в котором имеется список кодов доступа к программе «Электронная поликлиника», и при запросе кода фиксируются ФИО больного.

В случаях требующих заключения пульмонолога, врач терапевт записывал пациента на ТМК в программе «Промед» Единой государственной информационной системы и согласовывал со специалистом время консультации. Перед назначенным временем пульмонолог изучал результаты

анкетирования, представленную медицинскую документацию в «Промеде» и в назначенное время устанавливалась видео- и аудиосвязь с пациентом. Во время телеконференции пульмонолог имел возможность обратиться с вопросом, как к самому больному, так и к присутствующему участковому терапевту. По итогам состоявшейся консультации пульмонолог оставлял свое краткое заключение в «Промеде», включающее такие разделы как жалобы на момент консультации, анамнез, диагноз и рекомендации, касающиеся дополнительного обследования и изменения лекарственной терапии.

2.4 Статистические методы

Обработка результатов исследования и статистический анализ проводились с помощью программного обеспечения Statistica 13.0. Использованы методы анализа распределения клинических признаков. Результат, как правило, был выражен в относительных величинах (%). Количественные данные представлены в виде $M \pm \delta$, где M – среднее значение, δ – стандартное отклонение. Среднее значение (M), как статистический показатель, представляет собой среднюю оценку изучаемого в научной работе качества. Эта оценка характеризует степень его развития в целом у той группы испытуемых, которая находилась под наблюдением. Сравнивая непосредственно средние значения двух или нескольких выборок, мы можем судить об относительной степени развития у людей, составляющих эти выборки, оцениваемого качества. Для того чтобы можно было отличать друг от друга величины, имеющие одинаковую среднюю величину, но разный разброс данных, была рассчитана дисперсия (δ) – мера разброса данных относительно среднего значения.

Для определения достоверности различий использован модуль программы Statistica (Difference tests: Difference between two proportions, two-sided method), точный метод Фишера. Статистическая значимость представляет собой оценочную меру «истинности» результатов, показатель находится в убывающей зависимости от надежности результата. Р-уровень представляет собой вероятность ошибки, связанной с распространением наблюдаемого результата на всю популяцию. Различия считались значимыми при $p < 0,05$, что показывает – вероятность случайной связи составляет 5%. Результаты с уровнем $p \leq 0,005$ расценивались, как высоко значимые. Проверка параметров на нормальность распределения проводилась с помощью критериев Колмогорова-Смирнова и Шипиро-Уилка. Данные с распределением отличающимся от нормального описывались с помощью непараметрических статистических критериев и представлены в виде медианы и перцентилей (Me ; 10%; 90%).

Для нахождения связи между переменными (индекс коморбидности и ЖЕЛ) использовался метод корреляционного анализа. С помощью данного метода была изучена статистическая зависимость между случайными величинами с целью проверки гипотезы, при которой динамика одной величины приводит к динамике математического ожидания другой. Результаты корреляционного анализа представлены в виде коэффициента корреляции и в виде диаграммы, на которой степень связи отражена расположением точек (при сильной связи между параметрами расположение точек стремится к прямой линии, при отсутствии связи – точки располагаются в хаотичном порядке). Сила корреляционной связи определялась по коэффициенту r : сильная – $r=\pm 0,7$ до ± 1 , средняя – $r=\pm 0,3$ до $\pm 0,69$, слабая – $r=0$ до $\pm 0,29$.

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ СОЧЕТАННОГО ТЕЧЕНИЯ БРОНХООБСТРУКТИВНЫХ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ДАННЫХ ЭЛЕКТРОННОГО РЕГИОНАЛЬНОГО РЕГИСТРА

3.1 Анализ заболеваемости и смертности от бронхообструктивных болезней в Пермском крае.

На основе мониторинга реализации мероприятий по снижению смертности от болезней органов дыхания нами проанализированы некоторые статистические показатели. Заболеваемость хроническим бронхитом, эмфиземой (J40-J43) и хронической обструктивной болезнью легких (J44) в Пермском крае в 2015 г. составила 287,5 на 100 тыс. населения, в 2016 г. данный показатель составил 315,7 на 100 тыс. населения, а в 2017 г. – 252,4 на 100 тыс. населения.

Общее количество пациентов, которые находились под диспансерным наблюдением с хроническими бронхообструктивными заболеваниями (J40-J44), в 2015г. составило 19225 человек, в 2016 г. - 19408 человек, а в 2017г. - 13101 человек (таб. 5).

Таблица 5.

Статистические показатели заболеваемости и диспансерного наблюдения пациентов с хроническим бронхитом, эмфиземой (J40-J43) и ХОБЛ (J44) в Пермском крае за период с 2015 по 2017 гг.

Показатель	2015 г.	2016 г.	2017 г.
Заболеваемость на 100 тыс. населения	287,5	315,7	252,4
Число пациентов, находившихся под диспансерным наблюдением	19225	19408	13101

Проанализировав данные заболеваемости и смертности от ХОБЛ по сведениям территориального органа Федеральной службы государственной

статистики по Пермскому краю за период 2015-2017 гг., следует отметить, что данные показатели в Пермском крае, несмотря на тенденцию к снижению, остаются на высоком уровне.

Смертность от ХОБЛ на 100 тыс. человек за период с 2013 по 2016 гг. имела неуклонную тенденцию к росту. Однако по итогам 2017 г. удалось добиться стабилизации показателя смертности и его значение составило 22,6 на 100 тыс. населения (рис. 2). В Пермском крае смертность от всех болезней органов дыхания в 2014 г. увеличилась по сравнению с предыдущим годом и составила 56,2 на 100 тыс. населения. За последующие годы имело место снижение данного показателя в 1,5 раза до значения 38,7 на 100 тыс. населения к 2017 г. Смертность от пневмонии в 2013 г. составляла 31,9 на 100 тыс. населения, но уже к 2016 г. данный показатель снизился на 62,1% и составил 12,1 на 100 тыс. населения. В 2017 г. по сравнению с предыдущим годом наблюдается снижение смертности от ХОБЛ и, вместе с тем, небольшой рост показателя смертности населения от пневмонии.

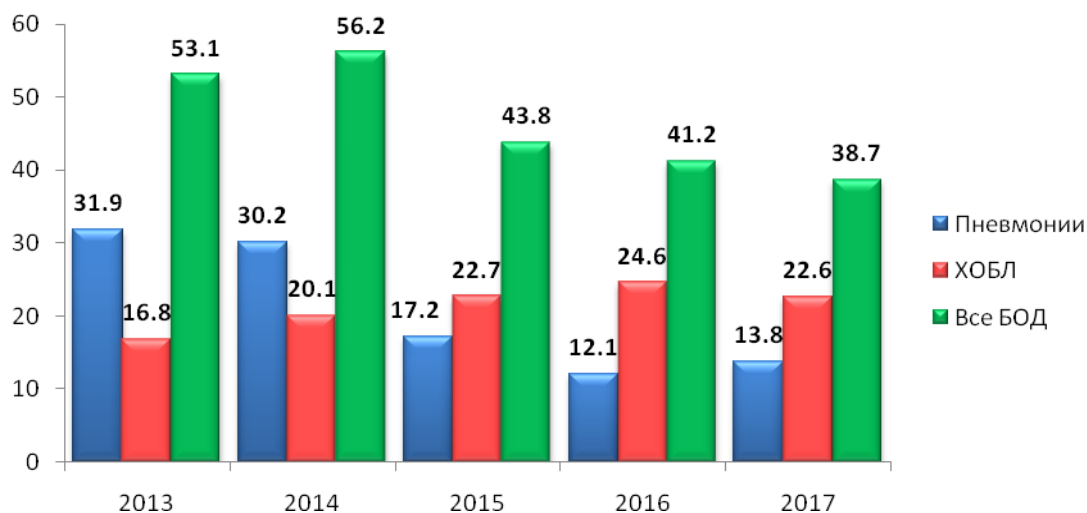


Рис. 2. Показатели смертности населения Пермского края от ХОБЛ, пневмонии и болезней органов дыхания в целом на 100 тыс. населения.

Распространенность различных форм пневмококковой инвазии и тяжелое их течение, появление устойчивости к антибактериальным препаратам, поиск

новых вариантов для ведения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, обуславливают актуальность проблемы вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции. В настоящее время, по результатам многочисленных исследований, имеется много данных, свидетельствующих о влиянии вакцинации против пневмококка на течение ХОБЛ, в виде снижения количества обострений, развития пневмоний и, как следствие, уменьшение госпитализаций. У вакцинированных пациентов отмечается стабилизация основных клинико-функциональных показателей [50].

В лечебных учреждениях Пермского края для профилактики пневмококковой инфекции применяются два вида вакцин: 23-валентная пневмококковая полисахаридная вакцина (Пневмо-23) и 13-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина (Превенар 13). По сравнению с 2015 г. в 2016 г. значительно увеличилось количество пациентов прошедших вакцинацию против пневмококковой инфекции, их количество составило 8925 человек по сравнению с 5100 в предыдущем году, что в 1,75 раз больше. В 2017 г. охват вакцинацией населения несколько снизился (6807 вакцинированных против 8925 за предыдущий год), однако общее количество вакцинированных пациентов составило 20832 (рис. 3).

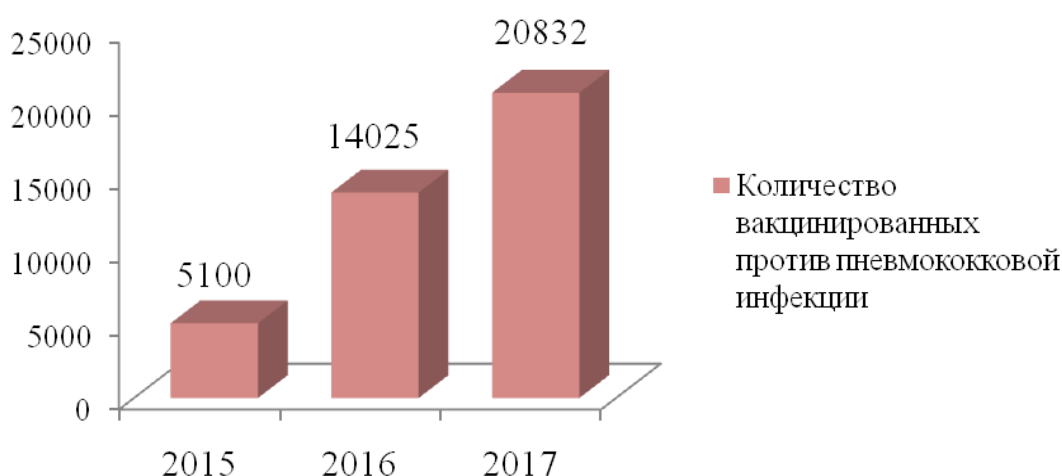


Рис. 3. Количество пациентов вакцинированных против пневмококковой инфекции в Пермском крае.

Таким образом, в Пермском крае заболеваемость ХОБЛ, хроническим бронхитом и эмфиземой на 100 тыс. населения к 2017 г. снизилась по сравнению с предыдущим годом на 20% (с 315,7 до 252,4 на 100 тыс. населения). В настоящее время тенденцию к снижению заболеваемости нельзя назвать устойчивой, а показатель остается на высоком уровне.

Несмотря на то, что по итогам 2017 г. не удалось достичь значимого снижения смертности от ХОБЛ в Пермском крае, имеется тенденция к стабилизации данного показателя, что может быть связано с несколькими причинами. С одной стороны мероприятия по борьбе с пневмонией, главным образом, вакцинопрофилактика против пневмококка, вероятно, повлияли и на снижение смертности больных ХОБЛ. С другой стороны внедрение регистра больных ХОБЛ позволило выявить недостатки терапии и начать работу по их коррекции. Так, например, в Пермском крае имеет место частое назначение пациентам препаратов группы ингаляционных глюкокортикостероидов, которые в монотерапии при длительном применении создают угрозу развития пневмонии [188].

3.2 Особенности сочетанного течения бронхообструктивных и сердечно-сосудистых заболеваний в зависимости от состояния функции внешнего дыхания.

В исследовании, оценив показатели функции внешнего дыхания, мы выделили 2 группы больных - с подтвержденным диагнозом ХОБЛ (ОФВ1/ФЖЕЛ $<$ 0,7 в постбронходилатационном тесте, группа 1), в которую вошли 999 пациентов, и больные имеющие хронический бронхит с высоким риском развития ХОБЛ – 1534 человека (ОФВ1/ФЖЕЛ \geq 0,7 в постбронходилатационном тесте, группа 2); остальные 1695 пациентов нуждались в дообследовании и были исключены из анализа.

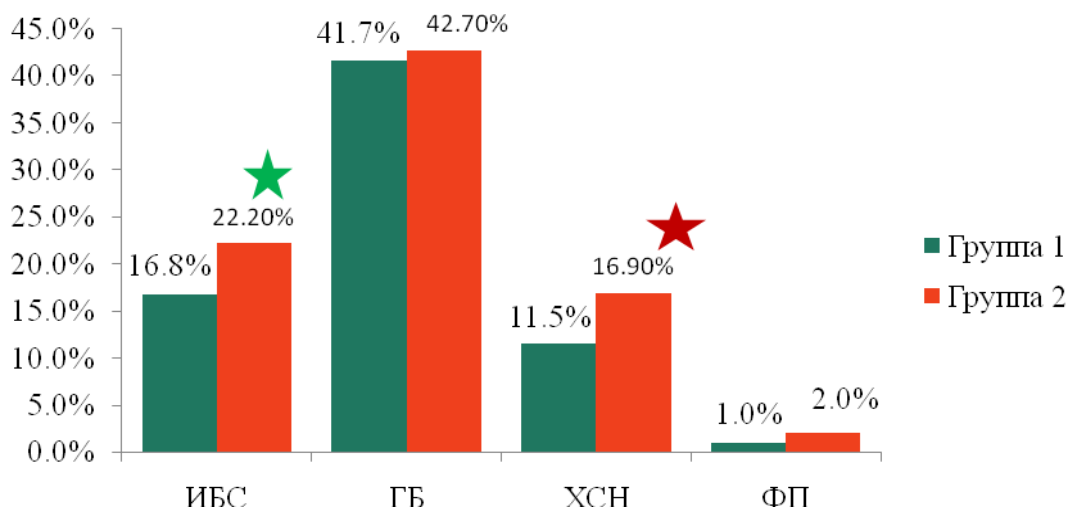
Согласно данным регистра, ХОБЛ болеют преимущественно мужчины (66%), доминирующая возрастная категория – 67 лет. Распределение пациентов в группах 1 и 2 по полу и возрасту описано в разделе Материал и методы исследования, в данной главе мы анализируем дополнительные параметры.

У больных ХОБЛ из сопутствующих заболеваний чаще других встречаются сердечно-сосудистые. Ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, хроническая сердечная недостаточность или фибрилляция предсердий были диагностированы более чем у половины пациентов, имеющих бронхообструктивное заболевание (51,4% в группе 1 и 52,4% в группе 2). Одинаково часто в обеих группах наблюдения (около 17%) встречается бронхиальная астма. Сахарный диабет в два раза чаще сопутствует хроническому бронхиту с обструктивным компонентом по сравнению с ХОБЛ. Распространенность сахарного диабета в группе 2 составила 7,4%, а в группе 1 – 3,7%. Цереброваскулярная болезнь и онкологические заболевания в группе 1 встречаются у 2 % пациентов, а в группе 2 – у, примерно, 3%. Бронхоэктатическая болезнь сопровождает бронхообструктивные заболевания в 1,7% и 1,5% случаев в группе 1 и 2 соответственно. Другие заболевания в структуре сопутствующих заболеваний при ХОБЛ составляют менее 1% (таб. 6).

Сопутствующие заболевания при ХОБЛ и хроническом бронхите с
обструктивным компонентом.

Сопутствующие заболевания	Группа 1 (n=999)	Группа 2 (n=1534)	p
Сердечно-сосудистые заболевания (ИБС, ГБ, ХСН, ФП)	51,4%	52,5%	0,6226
Бронхиальная астма	17,2%	17,5%	0,5185
Сахарный диабет	3,7%	7,4%	0,0016
ЦВБ	2,2%	2,7%	0,1227
Онкологические заболевания (в т. ч. рак легкого)	2,0%	2,8%	0,1227
БЭБ	1,7%	1,5%	1,0000

Изучив особенности сочетанного течения бронхообструктивных и сердечно-сосудистых заболеваний в зависимости от состояния функции внешнего дыхания среди пациентов групп 1 и 2, мы выявили, что ишемическая болезнь сердца и хроническая сердечная недостаточность чаще встречаются среди пациентов с хроническим бронхитом, высоким риском развития ХОБЛ (Группа 2). Гипертоническая болезнь и фибрилляция предсердий с одинаковой частотой распространены в обеих группах (рис. 4).



★ достоверность различий $p=0,0006$

★ достоверность различий $p=0,0500$

Рис. 4. Частота сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний у больных групп наблюдения 1 и 2.

Большинство больных из 1 и 2 групп наблюдения, по данным спирометрии, имеют среднюю степень тяжести ХОБЛ. Значение показателя ОФВ₁ в диапазоне $80 > \text{ОФВ}_1 \geq 50\%$ от должного имеют 46,9% и 57,0% пациентов соответственно. Среди больных с легкой степенью тяжести ($\text{ОФВ}_1 \geq 80\%$) преобладают пациенты группы 2 – 15,2% по сравнению с 7,4% в группе 1. Тяжелое и крайне тяжелое течение бронхо-легочного заболевания ($\text{ОФВ}_1 < 50\%$) имеют преимущественно пациенты группы 1 (рис. 5).

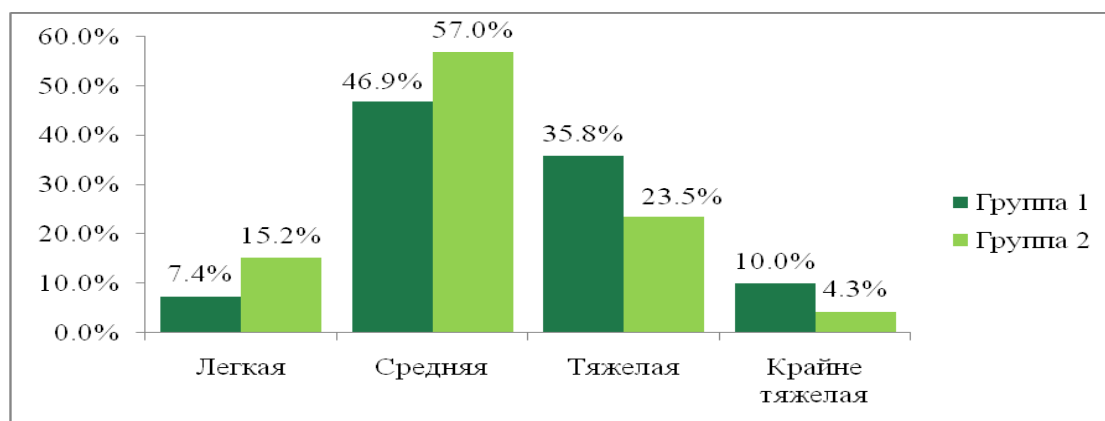


Рис. 5. Распределение пациентов по степени тяжести течения ХОБЛ в зависимости от значения ОФВ₁ в группах наблюдения 1 и 2.

Легкая степень тяжести ХОБЛ (ОФВ1 \geq 80%) чаще ассоциируется с артериальной гипертонией – 48,6%, при этом ишемическая болезнь сердца и хроническая сердечная недостаточность встречаются редко (5,6% и 2,8% соответственно). Вместе со снижением показателя функции внешнего дыхания ОФВ1 и увеличением степени ХОБЛ, отмечается тенденция к росту доли больных с ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью (при крайне тяжелой степени ХОБЛ ишемическая болезнь сердца встречается в 5 раз, а хроническая сердечная недостаточность в 6 раз чаще, чем при легкой степени тяжести) (таб. 7).

Таблица 7.

Распределение сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов группы 1 в зависимости от тяжести ХОБЛ по ОФВ1.

Степень тяжести	ИБС	АГ	ХСН
Легкая (n=72)	5,6%	48,6%	2,8%
Средняя (n=456)	12,9%	45,8%	9,2%
Тяжелая (n=348)	22,1%	37,9%	14,7%
Крайне тяжелая (n=97)	25,8%	39,2%	17,5%

Мы оценили нутритивный статус пациентов из регистра с наличием бронхообструктивного заболевания с помощью данных антропометрии и расчета индекса массы тела (ИМТ), который позволяет первично определять степень питания. ИМТ рассчитывался по формуле Кетле: МТ (кг)/рост² (м).

Индекс массы тела в среднем достоверно ниже среди пациентов с подтвержденным диагнозом ХОБЛ, имеющих соотношение ОФВ1/ФЖЕЛ в постбронходилатационном тесте по данным спирометрии <70% (группа 1), чем в группе 2 среди больных с хроническим бронхитом с обструктивным компонентом, и составляет 26,4 \pm 4,92. В группе 1 достоверно выше процент больных с дефицитом и нормальной массой тела, что является неблагоприятным диагностическим признаком (таб. 8).

ИМТ пациентов в группах 1 и 2.

Значение ИМТ	Группа 1 (n=886)	Группа 2 (n=1304)	p
ИМТ до 18,5 (Дефицит массы тела)	3,7%	2,0%	0,0055
Нормальная масса тела (18,5-24,9)	37,6%	30,9%	0,0007
Избыточная масса тела (25-29,9)	38,8%	42,3%	0,0623
Ожирение 1 степени (30-34,9)	14,6%	16,9%	0,2125
Ожирение 2 степени (35-39,9)	3,7%	5,1%	0,2728
Ожирение 3 степени (≥ 40)	1,6%	2,8%	0,1487
ИМТ	26,4 \pm 4,92	27,4 \pm 5,12	0,0000

Анализ данных спирометрии у пациентов с ХОБЛ (Группа 1) в зависимости от ИМТ показал, что больные с недостатком и нормальной массой тела ($\text{ИМТ} \leq 24,9$) имеют более низкие показатели функции внешнего дыхания. У пациентов с $\text{ИМТ} \leq 24,9$ достоверно ниже значения ОФВ1 и ЖЕЛ. Среди пациентов с избыточной массой тела и ожирением ($\text{ИМТ} \geq 25$) чаще встречаются сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания - 57,7% по сравнению с 47,8% у пациентов с нормальной и низкой массой тела (таб. 9).

Таблица 9.

Показатели функции внешнего дыхания и частота сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний у больных ХОБЛ в зависимости от ИМТ.

Показатель	ИМТ \leq 24,9 (n=366)	ИМТ \geq 25 (n=520)	p
ЖЕЛ	70,2 \pm 18,36	73,4 \pm 18,91	0,0545
ФЖЕЛ	65,0 \pm 14,69	68,4 \pm 17,55	0,0673
ОФВ1	45,1 \pm 16,07	48,4 \pm 16,20	0,0156
ПСВ	41,3 \pm 17,60	45,7 \pm 16,82	0,0619
Частота сопутствующих ССЗ	47,8%	57,7%	0,0042

Таким образом, большая часть пациентов (60,6%), вошедших в регистр больных ХОБЛ и хроническим бронхитом с обструктивным компонентом, имеют соотношение ОФВ1/ФЖЕЛ в постбронходилатационном тесте \geq 70%, но несмотря на показатели спирометрии, предъявляют характерные жалобы и имеют физикальные признаки бронхообструктивного заболевания, следовательно нуждаются в лечении и динамическом наблюдении.

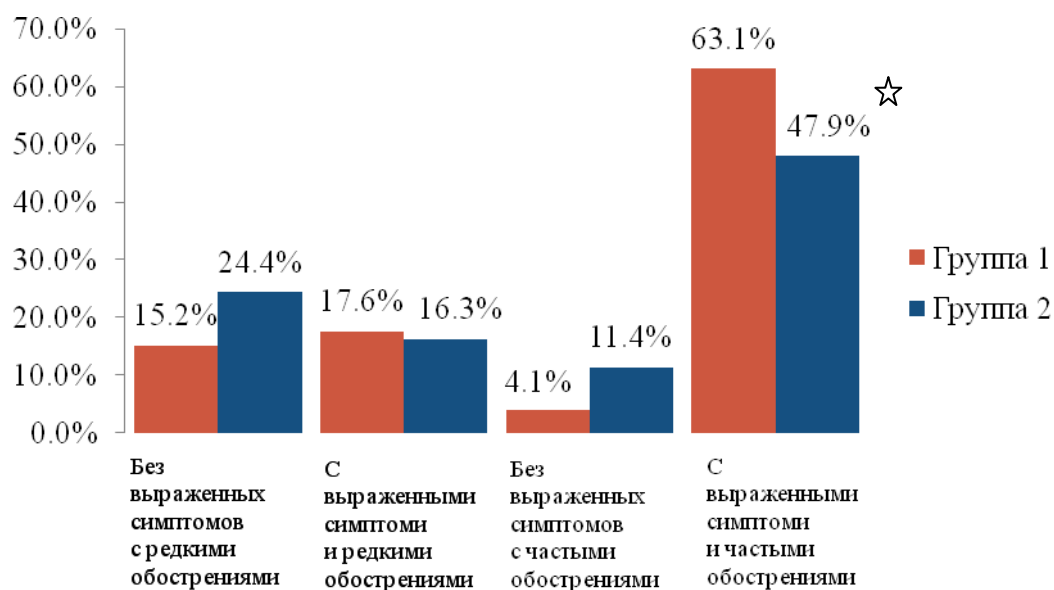
Лидирующими сопутствующими заболеваниями при ХОБЛ и хроническом бронхите являются сердечно-сосудистые (51,4% и 52,4%, соответственно). Одновременно со снижением показателя функции внешнего дыхания ОФВ1 и увеличением степени тяжести ХОБЛ, отмечается тенденция к росту доли больных с ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью (при крайне тяжелой степени ХОБЛ ишемическая болезнь сердца встречается в 5 раз, а хроническая сердечная недостаточность в 6 раз чаще, чем при легкой степени тяжести).

Оценка нутритивного статуса показала, что больные с недостатком и нормальной массой тела (ИМТ \leq 24,9) имеют более низкие показатели функции внешнего дыхания (достоверно ниже значения ОФВ1 и ЖЕЛ), чем больные со значениями ИМТ $>$ 25. Недостаточность питания относится к частым проявлениям ХОБЛ и влияет на показатели внешнего дыхания, качество жизни больных.

3.3 Частота ассоциированного течения сердечно-сосудистой патологии у пациентов с различными фенотипами ХОБЛ и оценка индекса коморбидности.

На основе клинической классификации с учетом выраженности одышки по шкале mMRC и количеству обострений за год пациенты были распределены на фенотипы А, В, С, D (рис. 6). Пациенты, у которых нет необходимых данных для определения фенотипа: 194 в группе 1 и 402 больных в группе 2 - были исключены из анализа (19,4% в группе 1 и 26,2% в группе 2).

Среди больных, данные о заболевании которых содержали указание на частоту обострений и выраженность симптомов (805 пациентов в группе 1 и 1132 – в группе 2), преобладали пациенты с выраженными симптомами и частыми обострениями – фенотип D (63,1% и 47,9% в 1-й и 2-й группах наблюдения). Было выявлено, что в группе 1, среди больных у которых соотношение ОФВ1/ФЖЕЛ < 0,7, достоверно чаще встречается фенотип D (с выраженными симптомами и частыми обострениями), а среди пациентов группы 2, у которых значение модифицированного индекса Тиффно в пределах нормы, в 1,5 раза чаще диагностируется фенотип А без выраженных симптомов с редкими обострениями и в 3 раза чаще фенотип С без выраженных симптомов с частыми обострениями. Фенотип В с выраженными симптомами и редкими обострениями распространен в обеих группах с одинаковой частотой, не имеющей достоверных различий (17,6% и 16,3% в группах 1 и 2 соответственно).



☆ p=0,0000

Рис.6. Распределение больных по фенотипам в группах наблюдения.

В каждом из фенотипов ХОБЛ среди сопутствующих заболеваний преобладает сердечно-сосудистая патология (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и хроническая сердечная недостаточность), далее по частоте встречаемости в порядке убывания располагаются бронхиальная астма, сахарный диабет, цереброваскулярная болезнь, онкологические заболевания, на долю других приходится менее 1%. Сердечно-сосудистые заболевания встречаются более чем у 50% больных в каждом фенотипе ХОБЛ (таб. 10).

Таблица 10.

Частота сопутствующих заболеваний у больных ХОБЛ (Группа 1) в зависимости от фенотипа

Фенотип	ИБС, АГ, ХСН	Бронхиальная астма	Сахарный диабет	ЦВБ	Онко. заболевания
A (n=122)	52,5%	13, 1%	2,5%	0,8%	0
B (n=142)	55,6%	21,1%	4,2%	2,1 %	0,7%
C (n=33)	54,5%	21,2%	3,0%	6,0%	0
D (n=508)	53,7%	16,9%	3,3%	2,6%	2,0%

От общего количества больных ХОБЛ (группа 1 n=999) в структуре каждого фенотипа доля пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями оказалась примерно одинаковой, при этом в процентном соотношении ишемическая болезнь сердца и хроническая сердечная недостаточность чаще, по сравнению с другими фенотипами, ассоциируются с фенотипом В (24,6% и 14,8% соответственно) у пациентов с выраженными симптомами ХОБЛ. В абсолютных значениях сердечно-сосудистая патология преобладает в фенотипе D с выраженными симптомами и частыми обострениями ХОБЛ, где 273 пациента (из 508) имеют одно или сочетание нескольких кардиоваскулярных заболеваний (рис. 7). Сердечно-сосудистые заболевания могут значительно влиять на выраженность симптомов у больных ХОБЛ, и тем самым усугублять течение заболевания.

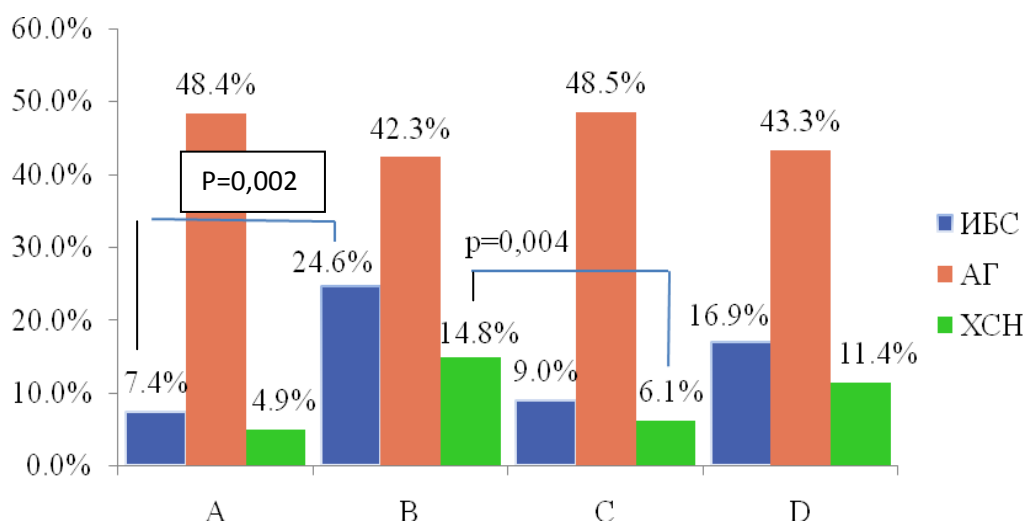


Рис. 7. Распределение сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний по фенотипам среди больных ХОБЛ (Группа 1).

Значимость коморбидности не вызывает сомнения, однако в большинстве проведенных рандомизированных клинических исследованиях авторы включали пациентов с отдельной патологией, делая коморбидность критерием исключения, а вместе с тем это часто встречающееся явление, которое увеличивает тяжесть течения заболевания и ухудшает прогноз больных. В группах наблюдения 1 и 2 мы выделили пациентов, имеющих сочетанное

течение патологии дыхательной и сердечно-сосудистой систем, и сравнили некоторые клинические показатели (Таб. 11).

У пациентов группы 1 и 2 с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями степень дыхательной недостаточности оценивается врачами примерно одинаково и составляет в среднем $1,7 \pm 0,61$ и $1,8 \pm 0,63$ (в группах 1 и 2 соответственно). Пациенты обеих групп примерно одинаково часто испытывают приступы удушья. Однако у больных группы 1 с подтвержденным диагнозом ХОБЛ и наличием ассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний отмечается более тяжелое клиническое течение, чем у пациентов с ассоциированной сердечно-сосудистой патологией в сочетании с хроническим бронхитом, что подтверждается достоверно более выраженными симптомами бронхообструкции, частыми обострениями легочного заболевания и низкими показателями спирометрии. При этом индекс коморбидности выше у больных группы 2 и составляет $4,5 \pm 0,79$, данное значение ассоциируется с высоким риском смерти и определяет прогноз 10-ти летней выживаемости менее 53%.

Среди пациентов группы 1 средний балл по шкале одышки mMRC составил $2,3 \pm 0,93$, а среднее количество обострений в год - $2,1 \pm 1,31$. Важный показатель спирометрии – объем воздуха, который пациент может выдохнуть в первую секунду форсированного маневра – ОФВ1, отражает скорость воздушного потока, а степень его снижения соответствует тяжести бронхообструкции. Данный показатель значимо ниже среди пациентов группы 1 с ассоциированными сердечно-сосудистыми заболеваниями и составляет $45,7 \pm 16,34$.

Различия клинического течения ХОБЛ у пациентов группы 1 и 2 с ассоциированными сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Клинические показатели	Пациенты группы 1 с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями (n=513)	Пациенты группы 2 с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями (n=806)	p
Дыхательная недостаточность	1,7±0,61	1,8±0,63	1,0000
Частота приступов удушья днем в нед.	5,2±7,57	6,7±8,75	0,2659
Частота приступов удушья ночью в мес.	4,1±7,68	3,5±6,05	0,6631
mMRC	2,3±0,93	2,0±0,93	0,0000
Количество обострений в год	2,1±1,31	2,0±1,26	0,0162
ОФВ1	45,7±16,34	58,8±18,13	0,0000
Индекс Charlson	4,4±0,76	4,5±0,79	0,0237

По данным ряда авторов объем форсированного выдоха в 1-ю секунду (ОФВ1) является маркером прогрессирования заболевания у пациентов с ХОБЛ. В нашем исследовании показатель ОФВ1 достоверно ниже в группе пациентов с подтвержденным диагнозом ХОБЛ (Группа 1) (таб. 12).

Показатели функции внешнего дыхания в группах наблюдения 1 и 2.

Показатели	Группа 1 (n=999)	Группа 2 (n=1534)	p
ЖЕЛ	70,8±18,93	69,8±19,05	0,3061
ФЖЕЛ	66,5±16,79	63,5±18,91	0,0060
ОФВ1	46,5±16,36	59,8±18,27	0,0000
ПСВ	43,2±17,23	57,8±22,64	0,0000
ОФВ1/ФЖЕЛ	0,58±0,10	0,93±0,31	0,0000

Анализ данных спирометрии показал, что пациенты группы 2 со значением модифицированного индекса Тиффно в пределах нормы (соотношение ОФВ1/ФЖЕЛ \geq 0,7 и составляет в среднем в группе 0,93±0,31), также как и пациенты группы 1 со сниженным соотношением ОФВ1/ФЖЕЛ $<$ 0,7, имеют недостаточность функции внешнего дыхания. Жизненная емкость легких (ЖЕЛ) среди пациентов обеих групп снижена, не имеет достоверных различий и составляет 70,8±18,93 и 69,8±19,05 в группах 1 и 2. Пациенты группы 2 имеют ниже показатель максимальной форсированной экспираторной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) - 63,5±18,91, в тоже время объем форсированного выдоха в 1-ю секунду (ОФВ1) и пиковая скорость выдоха (ПСВ) значимо ниже в группе 1 и составляют 46,5±16,36 и 43,2±17,23 соответственно.

При изучении показателей спирограммы у пациентов группы 1 с различным клиническим течением ХОБЛ, в фенотипе А без выраженных симптомов с редкими обострениями отмечаются более высокие средние показатели ЖЕЛ и ОФВ1, которые составили 82,8±23,67% и 58,2±19,54% от должных величин соответственно, по сравнению с больными других фенотипов. Фенотип В, характеризующийся выраженными симптомами одышки, отличается низкими скоростными показателями спирограммы, ФЖЕЛ составляет 54,6±19,83%, и ПСВ - 38,1±16,17%, при этом среднее значение ОФВ1 превосходит данный показатель в фенотипах С и D и составляет

51,8±16,57%. Фенотип С, проявляющийся частыми обострениями ХОБЛ в течение года, имеет самые высокие среди всех фенотипов показатели ФЖЕЛ и ПСВ (74,3±18,18% и 50,1±11,16% соответственно), что противоположно отличает фенотип С от фенотипа В. Клиническое течение ХОБЛ у пациентов с выраженными симптомами и частыми обострениями с фенотипом D, отражается на спирограмме самыми низкими, по сравнению с другими фенотипами, показателями ОФВ1 (среднее значение составило 44,2±13,61%) и модифицированного индекса Тиффно, что свидетельствует о наличии выраженной бронхообструкции и соответствует тяжелому течению бронхолегочного заболевания (таб. 13).

Таблица 13.

Показатели функции внешнего дыхания у пациентов группы 1 в зависимости от фенотипа.

Показатель	Фенотип А (n=122)	Фенотип В (n=142)	Фенотип С (n=33)	Фенотип D (n=508)
ЖЕЛ	82,8±23,67	72,9±19,67	77,1±22,17	69,2±15,96
ФЖЕЛ	68,9±15,47	54,6±19,83	74,3±18,18	69,0±15,79
ОФВ1	58,2±19,54	51,8±16,57	49,2±18,32	44,2±13,61
ПСВ	37,8±17,30	38,1±16,17	50,1±11,16	49,6±16,93
ОФВ1/ФЖЕЛ	0,61±0,08	0,59±0,10	0,57±0,12	0,57±0,10

Для оценки прогноза пациентов с различным клиническим течением ХОБЛ мы рассчитали индекс коморбидности Charlson и установили процент 10-ти летней выживаемости в разных группах (Таб. 14).

Индекс коморбидности Charlson среди пациентов группы 1 с различным клиническим течением (фенотипом ХОБЛ).

Фенотип	Индекс коморбидности Charlson
A (n=120)	4,0±0,95
B (n=142)	4,2±0,97
C (n=33)	3,9±1,05
D (n=563)	4,2±0,84

Индекс коморбидности Charlson у больных ХОБЛ в группе 1 в среднем соответствует $4,0 \pm 1,11$ баллам, при этом прогноз на 10-ти летнюю выживаемость пациентов составляет около 50%. Достоверных различий по значениям индекса коморбидности среди больных ХОБЛ разных фенотипов получено не было. Это свидетельствует о том, что вне зависимости от клинического течения ХОБЛ (частоты обострений заболевания за год и выраженности бронхообструктивных симптомов) пациенты имеют мультиморбидные состояния, обусловленные, как правило, наличием 2-3 тяжелых сопутствующих заболеваний, которые чаще представлены кардиоваскулярной патологией. Максимальная распространенность ХОБЛ отмечается среди людей старше 65 лет, и возраст больных также учитывается при расчете индекса.

При изучении индекса коморбидности в зависимости от степени тяжести ХОБЛ по ОФВ₁, были получены результаты свидетельствующие о том, что у пациентов со значениями ОФВ₁ $\geq 80\%$ индекс коморбидности достоверно ниже ($p=0,0091$), чем у больных со средней, тяжелой или крайне тяжелой степенью ХОБЛ (таб. 15).

Индекс коморбидности Charlson среди пациентов группы 1 в зависимости от степени тяжести по ОФВ1.

Степень тяжести ХОБЛ	ОФВ1	ЖЕЛ	Индекс коморбидности
Легкая (ОФВ1 \geq 80%) (n=70)	82,7 \pm 3,95	98,0 \pm 27,2	3,9 \pm 1,08 ☆
Средняя (80>ОФВ1 \geq 50%) (n=452)	59,8 \pm 7,75	81,4 \pm 13,23	4,2 \pm 0,86 ☆
Тяжелая (50>ОФВ1 \geq 30%) (n=341)	39,6 \pm 5,08	66,3 \pm 12,41	4,2 \pm 0,90
Крайне тяжелая (ОФВ1<30%) (n=95)	22,8 \pm 4,33	50,2 \pm 14,19	4,2 \pm 0,86

☆ p=0,0091

С помощью корреляционного анализа установлена обратная связь средней силы между индексом коморбидности и ЖЕЛ ($r=-0,43$, $p<0,05$) (рис. 8).

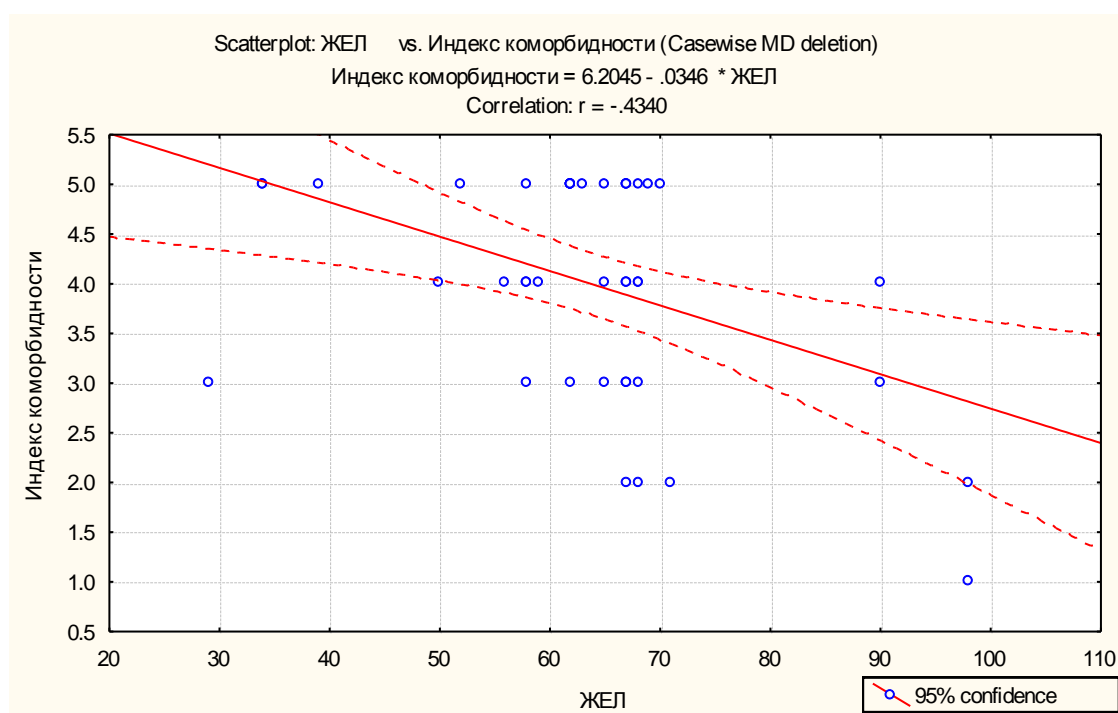


Рис. 8. Корреляционная связь индекса коморбидности Charlson и ЖЕЛ у больных ХОБЛ (группа 1).

Таким образом, анализ регистра позволил объяснить высокую смертность в Пермском крае от ХОБЛ за счет преобладания пациентов с фенотипом D с выраженными симптомами и частыми обострениями и высокой частотой их коморбидности по сердечно-сосудистой патологии. Наиболее угрожаемы по коморбидности фенотипы ХОБЛ В (с выраженными симптомами и редкими обострениями) и D (с выраженными симптомами и частыми обострениями). У больных с ХОБЛ и наличием ассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний отмечается более тяжелое клиническое течение, чем у пациентов с ассоциированной сердечно-сосудистой патологией в сочетании с хроническим бронхитом, что подтверждается достоверно более выраженными симптомами бронхообструкции, частыми обострениями легочного заболевания и низкими показателями спирометрии. Индекс коморбидности Charlson у больных ХОБЛ в группе 1 в среднем соответствует $4,0 \pm 1,11$ баллам, при этом прогноз на 10-ти летнюю выживаемость пациентов составляет около 50%. Достоверных различий по значениям индекса коморбидности среди больных ХОБЛ разных фенотипов получено не было. Это свидетельствует о том, что вне зависимости от клинического течения ХОБЛ (частоты обострений заболевания за год и выраженности бронхообструктивных симптомов) пациенты имеют множественные коморбидные и мультиморбидные состояния, обусловленные, как правило, наличием 2-3 тяжелых сопутствующих заболеваний, которые чаще представлены кардиоваскулярной патологией. У пациентов со значениями $ОФВ_1 \geq 80\%$ индекс коморбидности достоверно ниже ($p=0,0091$), чем у больных со средней, тяжелой или крайне тяжелой степенью ХОБЛ.

3.4 Оценка влияния лекарственной терапии на динамику клинических симптомов.

Раздел регистра, посвященный лекарственной терапии, заполнялся на основе данных интерактивного анкетирования больных и, таким образом, содержал 5 групп препаратов: иГКС, ДДБА, ДДАХ, КДБА, КДАХ, применяемых пациентами в реальной клинической практике.

Мы выделили 9 схем лечения (таб. 16), которые включали в себя либо применение только одной группы препаратов (монотерапия иГКС, ДДАХ, ДДБА), либо использование комбинированного лечения в виде двойного или тройного сочетания групп препаратов (иГКС/ДДАХ, иГКС/ДДБА, ДДБА/ДДАХ, иГКС/ДДБА/ДДАХ). Также были выделены пациенты, получающие только короткодействующие бронходилататоры (КДБА или КДАХ или КДБА/КДАХ) и больные, не получавшие никакой медикаментозной терапии.

Таблица 16.

Схемы лечения пациентов

Схема лечения	Группа 1 (n=999)	Группа 2 (n=1534)	p
иГКС моно	9,1%	11,9%	0,0176
ДДБА моно	0,2%	1,3%	0,0015
ДДАХ моно	7,7%	6,5%	0,3473
иГКС/ДДАХ	1,8%	2,1%	1,0000
иГКС/ДДБА	18,2%	20,6%	0,0643
ДДБА/ДДАХ	3,7%	2,5%	0,1745
иГКС/ДДБА/ДДАХ	29,1%	18,8%	0,0000
КДБА или КДАХ или КДБА/КДАХ	21,1%	25,6%	0,0040
Без лечения	9,1%	10,7%	0,1044

В результате анализа приведенных в таблице 19 данных, можно отметить, что высокий процент пациентов в обеих группах получает лечение только в виде короткодействующих бронходилататоров (21,1% и 25,6%). В монотерапии ингаляционные ГКС получают 9,1% и 11,9% пациентов в 1-й и 2-й группах наблюдения. 9,1% пациентов из группы с подтвержденным диагнозом ХОБЛ не получают никакого лечения, что с учетом прогрессирующего течения и частых обострений заболевания может ухудшать состояние и прогноз больных.

В группе пациентов с хроническим бронхитом (группа 2) больше половины (53,4%) получают ингаляционные ГКС в моно- или комбинированной терапии. 269 пациентов из данной группы (17,5%) имеют сопутствующий диагноз бронхиальная астма, что может свидетельствовать о недостаточной дифференциальной диагностики двух заболеваний: бронхиальной астмы и ХОБЛ, а также о возможной избыточной диагностике ХОБЛ среди больных бронхиальной астмой.

При анализе лекарственной терапии пациентов группы 1 с подтвержденным диагнозом ХОБЛ в зависимости от степени тяжести заболевания по ОФВ₁ было выявлено, что среди больных легкой степенью тяжести большинство пациентов получают только короткодействующую бронходилатационную терапию (54,2%). Чаще, чем при других степенях тяжести, встречаются случаи назначения ингаляционных ГКС в монотерапии (11,1%) и отказ от медикаментозной терапии (13,8%). Отсутствует применение двойной длительнодействующей бронходилатирующей терапии. При средней степени тяжести ХОБЛ доля назначений препаратов короткого действия хотя и значительно ниже, все же сохраняет лидирующую позицию и составляет 26,5%. Появляется назначение двойной длительнодействующей бронходилатирующей терапии, но менее чем в 5% случаев. В 10 раз по сравнению с группой пациентов с легкой степенью тяжести увеличивается частота применения тройной схемы лечения (иГКС/ДДБА/ДДАХ). При тяжелой и крайне тяжелой степенях тяжести ХОБЛ чаще других применяется тройная комбинированная терапия (39,1% и 51,5% соответственно). В 5 раз, по сравнению с легкой

степенью тяжести, сокращается назначение короткодействующих бронходилататоров в монотерапии (рис. 9).

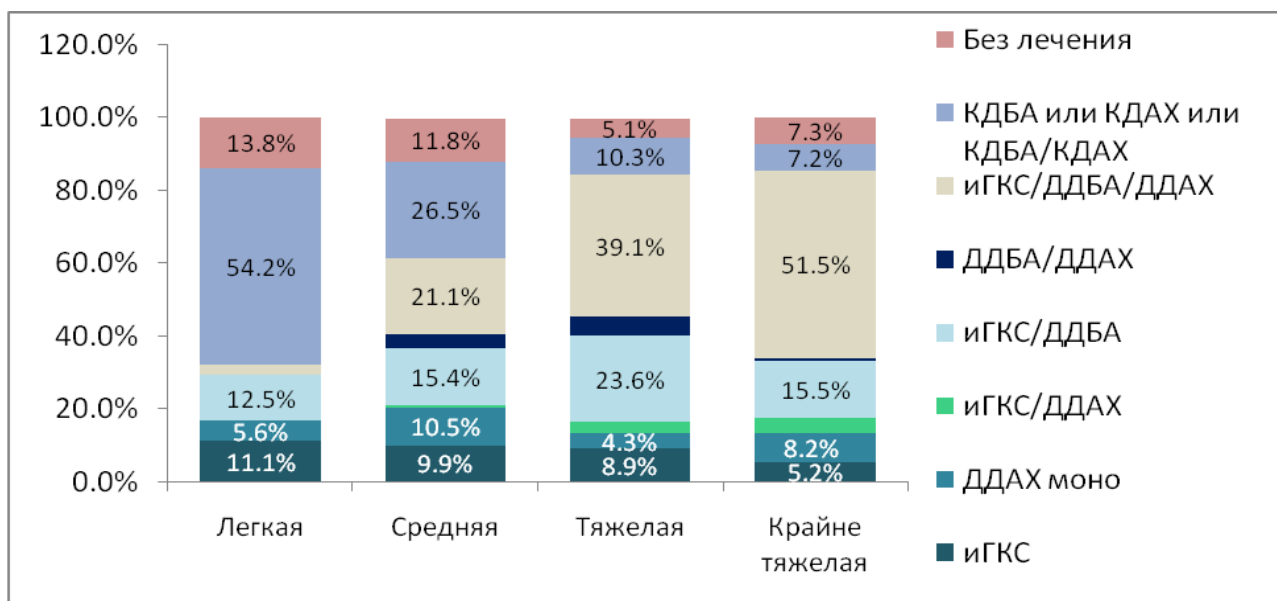


Рис. 9. Лекарственная терапия ХОБЛ (Группа 1) в зависимости от степени тяжести по ОФВ1.

Лечение пациентов с подтвержденным диагнозом ХОБЛ группы 1 различается в зависимости от фенотипа. Для больных без выраженных симптомов с редкими обострениями фенотипа А в качестве терапии характерен выбор, почти в половине случаев, короткодействующих бронходилататоров. Выбор лекарственной терапии в других фенотипах отличается частым применением ингаляционных ГКС в комбинированной двойной или тройной схемах. В фенотипах В и D преобладает тройная схема лечения (иГКС/ДДБА/ДДАХ), которая применяется у 26,1% и 40,5% пациентов соответственно. В фенотипе С, наряду с тройной комбинацией, несколько чаще используется сочетание иГКС/ДДБА – в 24,2% случаев. Применение ингаляционных ГКС в монотерапии наиболее распространено в фенотипе С и встречается, примерно, в 2 раза чаще, по сравнению с другими фенотипами (18,2%). Длительнодействующие бронходилатирующие препараты в моно- или комбинированной схеме (ДДБА/ДДАХ) чаще применяются у пациентов фенотипа В (таб. 17).

Таблица 17.

Лечение пациентов ХОБЛ (группа 1) в зависимости от фенотипа

Схема лечения	A (n=122)	B (n=142)	C (n=33)	D (n=508)
иГКС моно	9,0% (11)	7,0% (10)	18,2% (6)	9,3% (47)
ДДБА моно	0	0,7% (1)	0	0
ДДАХ моно	7,4% (9)	23,2% (33)	6,1% (2)	3,3% (17)
иГКС/ДДАХ	0	2,8% (4)	3,0% (1)	2,2% (11)
иГКС/ДДБА	16,6% (20)	15,5% (22)	24,2% (8)	14,6% (74)
ДДБА/ДДАХ	1,6% (2)	8,5% (12)	3,0% (1)	4,3% (22)
иГКС/ДДБА/ДДАХ	7,4% (9)	26,1% (37)	21,2% (7)	40,5% (206)
КДБА или КДАХ или КДБА/КДАХ	49,2% (60)	14,8% (21)	12,1% (4)	17,5% (89)
Без лечения	8,8% (11)	1,4% (2)	12,2% (4)	8,3% (42)

Мы сравнили лекарственную терапию у пациентов с фенотипом D (с выраженными симптомами и частыми обострениями) из группы 1 с подтвержденным диагнозом ХОБЛ с группами 1 и 2. Из представленных в таблице 18 данных, обращает на себя внимание то, что лечение пациентов с выраженными симптомами и частыми обострениями ХОБЛ (фенотип D) не отличается от лечения в целом группы 1 процентом пациентов, которые не получают лечения (8,3% в фенотипе D и 9,1% в группе 1), вместе с этим имеет место недостаточное применение современных длительно действующих бронходилататоров – ДДБА в монотерапии не использовались совсем, а ДДАХ препараты и двойная бронходилатирующая терапия суммарно в 7,6% случаев. Недостаточное применение препаратов базисной терапии приводит к неэффективности лечения и повышает потребность пациентов в купировании симптомов короткодействующими бронходилататорами (17,5%). Отмечается избыточное использование в клинической практике ингаляционных ГКС (66,6% пациентов получают иГКС в моно- или комбинированной терапии).

Сравнение частоты применения медикаментозных схем лечения пациентов ХОБЛ (группа 1) с фенотипом D с группой 1 в целом

Схема лечения	Группа 1 фенотип D (n=508)	Группа 1 (n=999)	p
иГКС моно	9,3%	9,1%	1,0000
ДДБА моно	0	0,2%	0,3133
ДДАХ моно	3,3%	7,7%	0,0002
иГКС/ДДАХ	2,2%	1,8%	1,0000
иГКС/ДДБА	14,6%	18,2%	0,1429
ДДБА/ДДАХ	4,3%	3,7%	1,0000
иГКС/ДДБА/ДДАХ	40,5%	29,1%	0,0000
КДБА или КДАХ или КДБА/КДАХ	17,5%	21,1%	0,1688
Без лечения	8,3%	9,1%	0,5143

Частота применения различных схем лечения в группах 1 и 2 примерно одинакова, а это свидетельствует о том, что, лечение больных с бронхообструктивным синдромом в клинической практике не зависит от наличия спирометрического критерия ХОБЛ ($ОФВ1/ФЖЕЛ < 0,7$). При этом лечение пациентов группы 1 с подтвержденным диагнозом ХОБЛ различается в зависимости от фенотипа, следовательно, назначая медикаментозную терапию, врачи в большей степени учитывают клиническое течение заболевания - выраженность симптомов и частоту обострений, а не показатели спирограммы.

Программы лечения больных с ХОБЛ и хроническим бронхитом изменились в 2017 году по сравнению с предыдущим годом (таб. 19). Увеличилась частота применения современных длительно действующих бронходилатирующих препаратов. В 1,5 раза, по сравнению с предыдущим годом, увеличилась частота применения антихолинэргических препаратов в монотерапии, появилось применение в клинической практике двойной

длительнодействующей комбинации препаратов. Доля пациентов без медикаментозного лечения ХОБЛ и хронического бронхита значительно сократилась с 35,4% до 9,9%. Данные изменения обусловлены внедрением электронного регионального клинического регистра больных.

Таблица 19.

Характеристика программ лечения ХОБЛ и хронического бронхита в 2016 и 2017 гг.

	2016 г. (n=789)	2017 г. (n=2533)	p
иГКС моно	6,8%	10,8%	0,0011
ДДБА моно	1,4%	0,9%	1,0000
ДДАХ моно	4,6%	7,0%	0,0471
иГКС/ДДАХ	0,3%	2,0%	0,0001
иГКС/ДДБА	22,9%	19,7%	0,0695
ДДБА/ДДАХ	0	3,0%	0,0000
иГКС/ДДБА/ДДАХ	4,6%	22,9%	0,0000
КДБА или КДАХ или КДБА/КДАХ	24,0%	23,8%	1,0000
Без лечения	35,4%	9,9%	0,0000

Благодаря динамическому наблюдению за больными, включенными в клинический регистр, мы оценили динамику основных клинических параметров у 567 человек, имеющих бронхообструктивные заболевания, в течение 2016 и 2017 годов в зависимости от программы медикаментозного лечения. Современные программы на основе длительно действующих бронхолитиков получали 339 пациентов.

Оценив влияние лекарственной терапии на динамику клинических симптомов, мы выявили, что у пациентов, получавших длительно действующий антихолинэргический препарат в монотерапии (ДДАХ моно) за период наблюдения отмечается значимое снижение количества обострений и нет клинического или спирометрического прогрессирования заболевания. Учитывая, что данная схема лечения применялась у пациентов пожилого возраста с коморбидной сердечно-сосудистой патологией, с тяжелым течением бронхообструктивного заболевания, характеризующимся выраженными

клиническими симптомами и частыми обострениями - достижение стабилизации состояния и предупреждение прогрессирования и снижение обострений бронхообструктивного заболевания свидетельствует об эффективности препаратов группы ДДАХ в лечении пациентов как с подтвержденным диагнозом ХОБЛ, так у больных с хроническим бронхитом (рис. 10).

Среди пациентов, получавших ДДАХ препарат в монотерапии, преобладали мужчины (81%); средний возраст составил 70 ± 10 лет; больше половины больных (62%) имели сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания. По степени тяжести пациенты в 2016г. распределялись следующим образом: средняя степень – у 42%, тяжелая – 42% и крайне тяжелая – 6%; по итогам 2017г. данное соотношение не изменилось. Дыхательная недостаточность в среднем в группе за 2 года наблюдения оценивалась врачами одинаково и составила $2,1 \pm 0,51$. Бальная оценка одышки по шкале mMRC достоверно не отличалась и в 2016г. составила $2,4 \pm 0,74$ и в 2017г. - $2,3 \pm 0,86$ ($p=0,9763$). Применение современных ДДАХ препаратов позволило добиться уменьшения количества обострений бронхообструктивных заболеваний с $2,7 \pm 1,36$ в 2016г. до $1,5 \pm 0,53$ в 2017г. ($p=0,0024$).

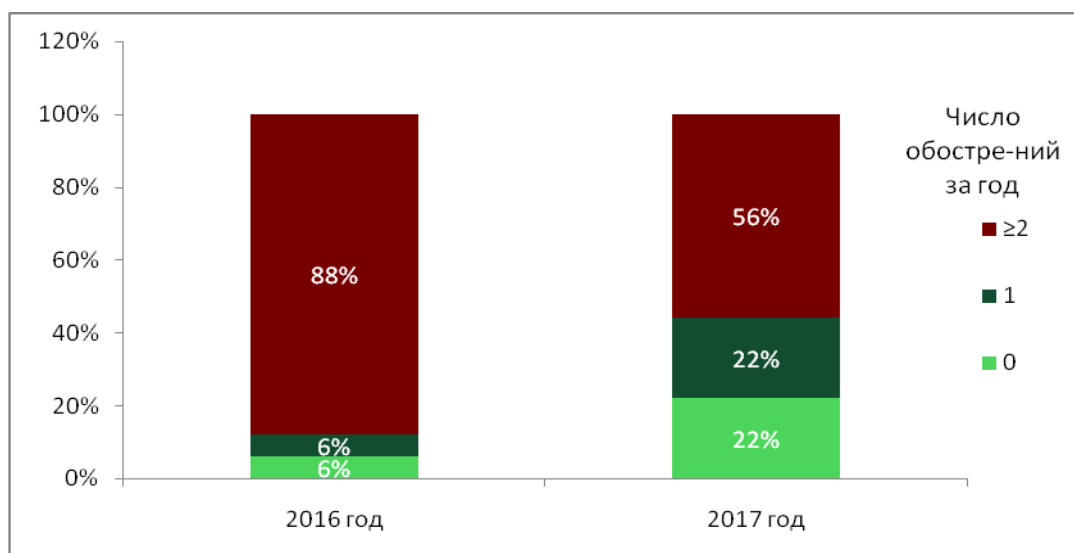


Рис. 10. Процент пациентов, у которых отмечались обострения исходно (2016г.) и на протяжении 1 года, на фоне лечения препаратами группы ДДАХ в монотерапии.

Ингаляционные ГКС применялись в монотерапии или включались в современные программы лечения в двойной или тройной комбинации с длительно действующими бронходилатирующими препаратами.

Результаты показали, что больные, получавшие комбинации иГКС/ДБА, а также комбинации иГКС/ДБА с тиотропием демонстрировали снижение количества обострений заболевания в течение года, имели достоверную динамику выраженности одышки по шкале mMRC.

В таблице 20 представлена динамика параметров наблюдения среди пациентов, получавших различные программы современного лечения ХОБЛ (исключая больных, не получавших лечения, получавших только короткодействующие бронхолитики в рамках неотложной терапии или монотерапию ингаляционными ГКС).

Таблица 20.

Динамика клинических показателей у больных ХОБЛ
в случаях применения современных программ лечения (n=252).

Показатель	2016 год	2017 год	p
ДН	1,96±0,42	1,93±0,50	0,5320
Одышка (mMRC)	1,98±0,82	1,73±0,97	0,0099
Количество обострений в течение года	2,41±1,55	0,82±0,91	<0,0001
ФЖЕЛ	55,8±18,00	61,8±19,18	0,0276
ОФВ1	49,0±18,48	50,5±17,36	0,5401

Пациенты, применявшие ингаляционные ГКС в монотерапии, коротко действующие бронходилататоры по требованию или не получавшие бронхолитической терапии, не имели достоверной динамики выраженности одышки или частоты обострений. В 2017 году по сравнению с предыдущим годом доля пациентов, получающих современные препараты группы ДДАХ в моно- или комбинированной терапии, увеличилась с 8,2% до 34,7% (более чем

в 4 раза). Оценивая клинические данные в динамике, мы отмечаем уменьшение количества обострений с $2,7 \pm 1,36$ в 2016г. до $1,5 \pm 0,53$ в 2017г. у пациентов применявших ДДАХ препараты в монотерапии и достоверное снижение выраженности одышки по шкале mMRC (с $1,98 \pm 0,82$ до $1,73 \pm 0,97$ баллов) и количества обострений за год (с $2,41 \pm 1,55$ до $0,82 \pm 0,91$) в случаях применения современных программ лечения на основе комбинации (двойной или тройной) длительно действующих бронходилататоров и ингаляционных глюкокортикостероидов; что может косвенно свидетельствовать о том, что терапия больных с диагнозом ХОБЛ до 2017 года в большинстве случаев была неэффективна; назначение препаратов ингаляционных глюкокортикостероидов в монотерапии, применение только короткодействующих бронходилататоров по потребности или отказ от дронходилиатирующей терапии нецелесообразно.

Таким образом, сравнительный анализ лекарственной терапии в группе пациентов с подтвержденным диагнозом ХОБЛ с выраженными симптомами и частыми обострениями показал недостаточное применение в клинической практике современных длительно действующих бронходилатирующих препаратов, большой процент случаев (17,5%) отказа от базисной бронходилатирующей терапии в пользу короткодействующих бронходилататоров. Отмечается чрезмерно высокое применение иГКС в моно или комбинированной терапии (66,6%), создающих угрозу развития пневмонии у больных ХОБЛ.

Назначая медикаментозную терапию пациентам с предполагаемым диагнозом ХОБЛ, врачи ориентируются в большей степени на клинические симптомы. При анализе регистра выявлены различия в частоте выбора той или иной схемы лечения в зависимости от выраженности одышки, частоты обострений и тяжести течения бронхообструктивного заболевания. При этом данные спирометрии в меньшей степени влияют на выбор ингаляционной терапии и не всегда учитываются при постановке диагноза. 269 пациентов из группы наблюдения 2 (со значением соотношения ОФВ1/ФЖЕЛ в постбронходилатационном тесте $\geq 0,7$) - 17,5% имеют сопутствующий диагноз

бронхиальная астма, что может свидетельствовать о недостаточной дифференциальной диагностике двух заболеваний: бронхиальной астмы и ХОБЛ, а также об избыточной диагностике ХОБЛ.

Оценка лечения больных в динамике показала, что пациенты, получавшие современные комбинации длительно действующих бронходилататоров и ингаляционных ГКС (в двойной или тройной схемах терапии), демонстрировали снижение количества обострений заболевания в течение года, имели достоверную динамику уменьшения выраженности одышки по шкале mMRC. Пациенты, применявшие ингаляционные ГКС в монотерапии, короткодействующие бронходилататоры по требованию или не получавшие бронхолитической терапии, не имели достоверной динамики выраженности одышки или частоты обострений, что свидетельствует о нецелесообразности данных тактик ведения больных.

3.5 Алгоритм оптимизации динамического наблюдения пациентов с сочетанным течением ХОБЛ и сердечно-сосудистыми заболеваниями с использованием данных электронного регистра

В соответствии с особенностями клинического течения ХОБЛ у больных, имеющих сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, что, прежде всего, проявлялось влиянием на выраженность одышки, формированием неблагоприятного прогноза независимо от выраженности бронхиальной обструкции и частоты обострений ХОБЛ за счет индекса коморбидности Charlson. Предлагаем изменить алгоритм ведения пациентов хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) с учетом клинического фенотипа и ассоциации с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями путем дополнения плана динамического наблюдения пульмонологом больных ХОБЛ с выраженными симптомами и частыми обострениями (фенотип D) и с выраженной одышкой без частых обострений (фенотип B), проведения вакцинации против пневмококковой инфекции и гриппа, следующими мероприятиями ранней диагностики сердечно-сосудистых заболеваний: консультация кардиолога, эхокардиография.

На основе анализа регионального регистра больных хроническими бронхообструктивными заболеваниями было выявлено, что среди пациентов ХОБЛ с выраженными клиническими симптомами и частыми обострениями (фенотип D) и в группе пациентов с выраженной одышкой без частых обострений (фенотип B) наблюдается многократное увеличение частоты ассоциированного течения ХОБЛ и сердечно-сосудистой патологии. Поэтому возникла необходимость модификации ведения пациентов ХОБЛ с учетом коморбидности, обусловленной в основном кардиоваскулярными заболеваниями.

Высокая частота сочетанного течения и коморбидности ХОБЛ с сердечно-сосудистыми заболеваниями ассоциируется с неблагоприятным прогнозом. В настоящее время терапия пациентов с ХОБЛ назначается с учетом фенотипа, но при этом не учитывается её сочетание с другими заболеваниями.

Риск смерти от сердечно-сосудистой патологии у больных ХОБЛ повышен в 2-3 раза. Частота смертельных случаев от сердечно-сосудистых заболеваний у больных ХОБЛ составляет приблизительно 50% общего числа. Поэтому для оптимизации ведения пациентов ХОБЛ необходимо наряду с выраженностью одышки и частотой обострений, также учитывать сочетание с сердечно-сосудистой патологией. Предложенные нами варианты динамического наблюдения отражают необходимость в проведении спирометрии, оценке клинических данных, вакцинации. В группах пациентов с высокой частотой ассоциированного течения с сердечно-сосудистой патологией (фенотипы В и D – с выраженными симптомами и/или частыми обострениями) в план динамического наблюдения необходимо включить консультацию кардиолога и проведение эхокардиографии.

Алгоритм оптимизации динамического наблюдения пациентов с сочетанным течением ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваний позволит улучшить клинические проявления и качество жизни пациентов (рис. 11).



Рис. 11. Алгоритм оптимизации динамического наблюдения пациентов с сочетанным течением ХОБЛ и сердечно-сосудистыми заболеваниями с использованием данных электронного регистра.

В федеральных клинических рекомендациях по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких 2018 года алгоритм ведения пациентов с установленным диагнозом ХОБЛ направлен на выбор рациональной бронходилатирующей терапии [81]. В алгоритм клинических рекомендаций включены оценка выраженности симптомов ХОБЛ по шкале mMRC или CAT и повторные обострения, что мы также отразили при составлении алгоритма динамического наблюдения. Однако в алгоритме клинических рекомендаций по ведению больных ХОБЛ не учтены сопутствующие и коморбидные заболевания при различных фенотипах. Мы предлагаем дополнить алгоритм мероприятиями ранней диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, как наиболее часто встречающихся, и именно в фенотипах с выраженными симптомами и/или частыми обострениями ХОБЛ, которые, по результатам нашего исследования, чаще других фенотипов

ассоциируются с кардиоваскулярной патологией. Также мы предлагаем включить в алгоритм динамического наблюдения пациентов хроническим бронхитом с обструктивным компонентом (ХБ), у которых после проведения бронходилатирующего спирометрического теста $ОФВ1/ФЖЕЛ > 70$ и одновременно $ОФВ1 < 80\%$. Такие больные имеют высокий риск с течением времени падения показателей функции внешнего дыхания и прогрессирования бронхита в ХОБЛ, требуют динамического наблюдения и лечения соответствующего диагнозу ХОБЛ.

Таким образом, разработанные нами мероприятия по оптимизации динамического наблюдения пациентов с сочетанным течением ХОБЛ и сердечно-сосудистыми заболеваниями направлены на рациональный выбор стартовой терапии ХОБЛ, с учетом выявленных клинических особенностей заболевания и в соответствии с требованиями современных национальных и международных рекомендаций, что позволит уменьшить затраты на ХОБЛ в системе оказания медицинской помощи населению и для экономики Пермского края в целом. Внедрение предлагаемых по результатам проведенных исследований рекомендаций позволяет улучшить результаты лечения хронической обструктивной болезни лёгких.

ГЛАВА IV ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время ХОБЛ относится к наиболее распространенным заболеваниям человека, вызывает огромные социальные и экономические потери, ведет к сокращению продолжительности жизни, ограничению и утрате трудоспособности, сопровождается высокой смертностью [51, 110]. По данным, приведенным на российском пульмонологическом конгрессе 2014 г., распространенность ХОБЛ в Российской Федерации может составлять до 15,3%.

В современном обществе ХОБЛ наряду с артериальной гипертонией, ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом составляют ведущую группу хронических заболеваний, на их долю приходится более 30% от всех форм патологии человека [85]. ХОБЛ и ИБС в сочетании в структуре заболеваемости среди старших возрастных групп населения экономически развитых стран составляют около 62%. Уровень смертности от данных заболеваний – более 50%. [47, 83].

Крупные эпидемиологические исследования продемонстрировали, что ведущей причиной летальности больных ХОБЛ является не дыхательная недостаточность, а сердечно-сосудистые события. Кардиоваскулярная патология обнаруживаются не менее чем у 50% больных ХОБЛ [164].

ХОБЛ играет важную роль в сердечно-сосудистой заболеваемости и летальности, что было показано в многочисленных исследованиях. Накоплено достаточно информации для констатации того, что ишемическая болезнь сердца и ХОБЛ, сочетающиеся у одного больного, не являются независимо сосуществующими заболеваниями, развившимися в результате воздействия некоторых общих факторов риска. В качестве потенциальных системных проявлений ХОБЛ рассматриваются такие кардиоваскулярные эффекты как, атеросклероз с формированием ишемической болезни сердца, повреждение эндотелия с развитием эндотелиальной дисфункции, хроническое легочное сердце, артериальная гипертензия [95]. В исследовании Lung Health Study, в котором проводилось наблюдение за 5887 больными ХОБЛ на протяжении 5

лет, доля сердечно-сосудистых событий в структуре летальности составила 25%. При снижении ОФВ1 на каждые 10% риск сердечно-сосудистой летальности возрастал на 28%, риск нефатальных коронарных событий – на 20% [3, 98].

Необходимость данного исследования продиктована тем, что тема коморбидности кардиоваскулярных заболеваний и ХОБЛ в отечественной литературе обсуждается недостаточно. В связи с большой распространенностью сочетанной патологии, высокой смертностью пациентов особую значимость приобретают особенности клинического течения и взаимовлияния сердечно-сосудистых заболеваний и ХОБЛ, проблемы рационального лечения и динамического наблюдения за больными в реальной клинической практике. Изучение данных вопросов стало возможным с внедрением электронного регистра бронхообструктивных заболеваний. Анализ клинического регистра позволил разработать алгоритм оптимизации динамического наблюдения пациентов с сочетанным течением ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваний, улучшить клинические проявления и качество жизни, а с учетом индекса коморбидности оценивать прогноз каждого пациента. Данные аспекты определили цель и задачи исследования.

Целью исследования являлось изучить особенности клинического течения и взаимовлияния сердечно-сосудистых заболеваний и ХОБЛ. Провести анализ практики лекарственной терапии ХОБЛ в зависимости от характера течения заболевания, выраженности его симптомов и коморбидности с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Дизайн исследования включал анализ 4228 клинических случаев хронических бронхообструктивных заболеваний (ХОБЛ и хронический бронхит с обструктивным компонентом). После учета показателей спирометрического обследования пациенты были разделены на 2 группы (критерий исключения – отсутствие выполненной спирометрии). Группа 1 – 999 человек с подтвержденным диагнозом ХОБЛ по данным спирометрии

(соотношение ОФВ1/ФЖЕЛ $<0,7$ в постбронходилатационном тесте), группа 2 – пациенты с хроническим бронхитом и высоким риском развития ХОБЛ.

Пациенты ХОБЛ были разделены на фенотипы А, В, С и D, согласно рекомендациям Европейского респираторного общества, на основе выраженности одышки по шкале mMRC и количества обострений за год. Согласно этой классификации мы выделили 4 аналогичные группы больных хроническим бронхитом.

В обеих группах наблюдения среди бронхообструктивных заболеваний мы проанализировали структуру и частоту встречаемости сопутствующей патологии; изучили особенности сочетанного течения с сердечно-сосудистыми заболеваниями, как наиболее распространенными.

Мы выделили и проанализировали частоту применения в клинической практике различных схем лечения ХОБЛ. 1 Применение только ингаляционных глюкокортикостероидов в монотерапии (иГКС); 2 длительнодействующие антихолинергические препараты в монотерапии (ДДАХ); 3 длительнодействующие бета-агонисты в монотерапии (ДДБА); 4 комбинация ингаляционного глюкокортикостероида с длительнодействующим антихолинергическим препаратом (иГКС/ДДАХ); 5 комбинация ингаляционного глюкокортикостероида с длительнодействующим бета-агонистом (иГКС/ДДБА); 6 двойная длительнодействующая бронходилатирующая терапия (ДДАХ/ДДБА); 7 тройная схема лечения с добавлением ингаляционного глюкокортикостероида к двойной длительнодействующей бронходилатирующей терапии (иГКС/ДДАХ/ДДБА); 8 использование только препаратов коротко действия (КДБД: КДАХ или КДБА или КДАХ/КДБА); 9 отсутствие назначения медикаментозной терапии. В зависимости от различных программ медикаментозного лечения мы оценили динамику клинических симптомов по изменению выраженности одышки в баллах по шкале mMRC, количества обострений за год, спирометрических показателей согласно данным двух регистров за 2016 и 2017 г. Были

проанализированы 567 клинических случаев, при этом критериями исключения стали пациенты, не внесенные в регистр в 2016 г., и выбывшие из него в 2017 г.

Новизной нашего исследования является составление и внедрение методики электронного клинического регистра больных ХОБЛ в Пермском крае, применение телемедицинских консультаций для оценки соблюдения критериев установления диагноза ХОБЛ и применения рекомендованных схем лечения с учетом Федеральных клинических рекомендаций.

В результате анализа регистра, включающего больных с бронхообструктивными заболеваниями, был предложен алгоритм оптимизации динамического наблюдения пациентов с сочетанным течением ХОБЛ и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

По нашей оценке, в Пермском крае заболеваемость ХОБЛ, хроническим бронхитом и эмфиземой на 100 тыс. населения к 2017 г. снизилась по сравнению с предыдущим годом на 20% (с 315,7 до 252,4 на 100 тыс. населения). В настоящее время тенденцию к снижению заболеваемости нельзя назвать устойчивой, а показатель остается на высоком уровне.

Несмотря на то, что по итогам 2017 г. не удалось достичь значимого снижения смертности от ХОБЛ в Пермском крае, имеется тенденция к стабилизации данного показателя, что может быть связано с несколькими причинами. С одной стороны мероприятия по борьбе с пневмонией, главным образом, вакцинопрофилактика против пневмококка, вероятно, повлияли и на снижение смертности больных ХОБЛ. С другой стороны внедрение регистра больных ХОБЛ позволило выявить недостатки терапии и начать работу по их коррекции. Так, например, в Пермском крае имеет место частое назначение пациентам препаратов группы ингаляционных глюкокортикостероидов, которые в монотерапии при длительном применении создают угрозу развития пневмонии.

Вакцинопрофилактика пневмококковых инфекций в настоящее время остается актуальной проблемой, и это обусловлено ростом различных форм пневмококковых инвазий, их утяжелением и появлением устойчивых к

антибактериальным препаратам серотипов. Проводится множество исследований по изучению влияния вакцинации против пневмококка на течение ХОБЛ, накоплены данные свидетельствующие о снижении количества обострений заболевания, уменьшении числа госпитализаций за год, сокращении числа развития пневмоний и стабилизации основных клинико-функциональных показателей у вакцинированных больных [131].

Игнатова Г. Л. и соавторы приводят данные об анализе клинической эффективности применения конъюгированной пневмококковой вакцины у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) при сроке наблюдения за больными - 5 лет. В исследование были включены 394 пациента с диагнозом ХОБЛ. Основными конечными точками для оценки эффективности явились динамика показателей по модифицированной шкале одышки (Modified Medical Research Council – mMRC), объем форсированного выдоха в 1-ю секунду (ОФВ1), количество обострений ХОБЛ за год, количество госпитализаций и число пневмоний. Для вакцинопрофилактики использовались пневмококковая конъюгированная 13-валентная вакцина (ПКВ-13) Превенар-13 и пневмококковая полисахаридная 23-валентная вакцина (ППВ-23) Пневмо-23. В результате было установлено, что при включении в план ведения пациентов с ХОБЛ вакцинопрофилактики ПКВ-13 уменьшается степень одышки и стабилизируются основные функциональные показатели респираторной системы не только в краткосрочный период, но и на протяжении как минимум 5 лет наблюдения. Так, степень одышки в баллах по шкале mMRC достоверно снизилась через 5 лет с 2,99 (2,22; 3,76) до 1,68 (1,15;2,21). Показатель ОФВ1 достоверно увеличился с 48,88% исходно до 57,05%. Количество обострений ХОБЛ у привитых ПКВ-13 пациентов через 5 лет наблюдения уменьшилось в 3,3 раза, а показатель заболеваемости пневмониями был в 4,5 раза ниже, по сравнению с непривитыми. Авторами сделан вывод о том, что вакцинация ПКВ-13 наряду с бронходилатирующими препаратами может рассматриваться в качестве базисной терапии [40].

При вакцинопрофилактике Превенар-13 уменьшается риск неблагоприятных событий при ХОБЛ и повышается выживаемость пациентов [15]. При анализе смертности больных с ХОБЛ в исследовании было показано, что среди невакцинированных пациентов 2 летальных случая из 9 (22,2%) были ассоциированы с развитием тяжелой внебольничной пневмонии, все случаи смерти у вакцинированных пациентов ПКВ-13 (2) были связаны с прогрессирующей сердечно-легочной недостаточностью. Продемонстрировано, что вакцинация с применением ПКВ-13 за счет сохранения эффекта на протяжении 5 лет наблюдения позволяет минимизировать число обострений ХОБЛ, заболеваемость пневмонией [40].

В результате нашего исследования мы выявили, что сердечно-сосудистые заболевания являются лидирующими сопутствующими заболеваниями при ХОБЛ вне зависимости от показателей спирометрии и встречаются одинаково часто в двух группах наблюдения (51,4% и 52,4% в группах 1 и 2 соответственно). При этом у пациентов из группы 2 с высоким риском ХОБЛ достоверно чаще встречаются ишемическая болезнь сердца и хроническая сердечная недостаточность.

Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистые заболевания часто сочетаются у одного пациента, влияя на течение и прогноз друг друга, что было продемонстрировано в исследовании Antonelli-Incalzi R. (1997), в котором при анализе группы пациентов с ХОБЛ из 270 человек установлены наиболее распространенные сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия (28%), сахарный диабет (14%) и ишемическая болезнь сердца (10%) [97].

Средние показатели ОФВ₁ в изучаемых нами группах больных соответствовали среднетяжелой (GOLD II) степени тяжести (47% и 57% в группах наблюдения 1 и 2). При этом у пациентов группы 1 с подтвержденным диагнозом ХОБЛ с легкой степенью тяжести (ОФВ₁≥80%) чаще встречается артериальная гипертензия – 48,6%. Одновременно с падением функции внешнего дыхания, снижением ОФВ₁ и утяжелением степени ХОБЛ,

отмечается тенденция к увеличению доли больных с ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью (при крайне тяжелой степени ХОБЛ ишемическая болезнь сердца встречается в 5 раз, а хроническая сердечная недостаточность в 6 раз чаще, чем при легкой степени тяжести), что не противоречит результатам других исследований. Игнатова Г. Л. и соавт. (2014) в своем исследовании также отмечали более выраженные нарушения функции внешнего дыхания у пациентов с сочетанным течением ХОБЛ и ишемической болезни сердца по сравнению с аналогичными показателями у больных с изолированным течением ХОБЛ [41]. Кубажи К., Соловьева А. В., Ракита Д. Р. в сравнительном исследовании функции внешнего дыхания у больных ХОБЛ в сочетании с ИБС и артериальной гипертензией пришли к выводу, что коморбидность сердечно-сосудистой патологии и ХОБЛ способствует более быстрому прогрессированию снижения функции внешнего дыхания, нарастанию бронхиальной обструкции, даже без учета проводимой терапии. А при одновременном сочетании ХОБЛ, ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии данный феномен особенно выражен [49].

При оценке у пациентов из регистра с наличием бронхообструктивного заболевания индекса массы тела (ИМТ), было отмечено, что данный показатель в среднем достоверно ниже среди больных с подтвержденным диагнозом ХОБЛ (группа 1), чем в группе 2 среди пациентов с хроническим обструктивным бронхитом. Нутритивный статус отражает состояние пластических и энергетических ресурсов организма, тесно связан с процессами системного воспаления и оксидативного стресса. Анализ данных спирометрии у пациентов с ХОБЛ (Группа 1) в зависимости от ИМТ показал, что больные с недостатком и нормальной массой тела ($ИМТ \leq 24,9$) имеют более низкие показатели функции внешнего дыхания (достоверно ниже значения ОФВ₁ и ЖЕЛ), чем больные со значениями $ИМТ > 25$. Недостаточность питания относится к частым проявлениям ХОБЛ и влияет на показатели внешнего дыхания, качество жизни больных.

Установлено, что белково-энергетический дефицит усугубляет течение ХОБЛ и ухудшает прогноз заболевания. В настоящее время известно, что у больных ХОБЛ низкий ИМТ является достоверным предиктором смертности. Schols A. M. и соавт. в своем исследовании продемонстрировали, что у больных ХОБЛ при снижении ИМТ менее 20 продолжительность жизни сокращается вдвое, по сравнению с больными, у которых ИМТ>29 [160, 161].

В исследовании, проведенном на базе ГБОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России» в 2012г. (Бурцева Е. В. И соавт.) по изучению нутритивного статуса пациентов с ХОБЛ с помощью методов антропометрии и биоимпедансометрии, были получены похожие данные и показано, что значения ИМТ у пациентов с ХОБЛ ниже, чем в группе контроля как при исследовании методом антропометрии, так и биоимпедансометрии [25]. Достоверные различия наблюдаются только при II и III стадии ХОБЛ. Для более полной оценки нутритивного статуса необходимо дифференцировать жировую массу тела от мышечной, поскольку у пациентов с нормальным или повышенным ИМТ, возможно снижение мышечной массы. Дизайн нашего исследования не позволил сделать заключение о соотношении жировой и мышечной массы у пациентов с ХОБЛ. В исследовании Бурцевой Е. В. И соавт. с применением метода биоэлектрического импеденса, был сделан вывод о том, что для больных ХОБЛ характерно развитие питательной недостаточности, которая проявляется потерей мышечной массы, регистрируемой даже при нормальных значениях ИМТ. Потеря мышечного компонента организма происходит уже на I стадии ХОБЛ.

По нашим данным, в Пермском крае среди больных ХОБЛ преобладают пациенты с выраженными симптомами и частыми обострениями – фенотип D, и составляют 63,1%. Тенденция с преобладанием больных с выраженными симптомами и/или частыми обострениями среди всех фенотипов ХОБЛ характерна и для России в целом [71]. По данным неинтервенционного многоцентрового исследования SUPPORT (2015), в котором приняли участие

3515 пациентов с ХОБЛ из 23 городов России, изучалось, в том числе, и распределение больных по фенотипам (А, В, С, D). Фенотип В (с выраженными симптомами и редкими обострениями) составил 39,4%, фенотип D – 57,3%, что является особенностью России [17, 72]. По данным зарубежных авторов, распределение фенотипов ХОБЛ в Европе имеет иные закономерности, так в исследовании, проведенном в Испании, 2/3 больных относились к фенотипам с редкими обострениями [147]. Возможно, одними из факторов, приводящих к более высокой распространенности больных ХОБЛ с частыми обострениями и выраженными симптомами в российской популяции (в том числе и в Пермском крае), могут являться позднее обращение пациентов за медицинской помощью, недостаточное применение в клинической практике современных бронходилатирующих препаратов базисной терапии и высокая частота коморбидной патологии.

Анализ регистра позволил объяснить высокую смертность в Пермском крае от ХОБЛ за счет преобладания пациентов с фенотипом D с выраженными симптомами и частыми обострениями и высокой частотой их коморбидности по сердечно-сосудистой патологии. Индекс коморбидности Charlson у больных ХОБЛ в группе 1 в среднем соответствует $4,0 \pm 1,11$ баллам, при этом прогноз на 10-ти летнюю выживаемость пациентов составляет около 50%. Достоверных различий по значениям индекса коморбидности среди больных ХОБЛ разных фенотипов получено не было, что свидетельствует о том, что вне зависимости от клинического течения ХОБЛ (частоты обострений заболевания за год и выраженности бронхообструктивных симптомов) пациенты имеют множественные коморбидные состояния, обусловленные, как правило, наличием 2-3 тяжелых сопутствующих заболеваний, которые чаще представлены кардиоваскулярной патологией.

Исследование по оценке коморбидности с изучением индекса Charlson у больных хронической обструктивной болезнью легких проводилось в 2017 г. на базе Петрозаводского государственного университета [48]. Было обследовано 207 больных ХОБЛ. Автор учитывал курение пациентов и в исследование

включались больные только с длительным стажем. В группе обследуемых в среднем индекс курильщика составил 240, а стаж курения 40 пачек/лет. Курение табачных изделий является доказанным фактором риска развития как ХОБЛ, так и сердечно-сосудистых заболеваний. В нашем исследовании, к сожалению, фактор курения не учтен, поскольку не был отражен в регистре.

В статье Кочетовой Е. В. были отражены следующие результаты: индекс коморбидности Charlson в исследуемой группе составил $4,49 \pm 1,50$ балла, при этом высокий суммарный сердечно-сосудистый риск имели 68,9% человек. (Для расчета сердечно-сосудистого риска использовалась шкала SCORE). Наши результаты, в отношении значения индекса коморбидности, соответствуют выше описанным и составляют в среднем $4,0 \pm 1,11$ баллов, при анализе группы больных с подтвержденным диагнозом ХОБЛ из 999 человек, среди которых больше половины имели сердечно-сосудистые заболевания.

В нашем исследовании при изучении индекса коморбидности в зависимости от степени тяжести ХОБЛ по ОФВ₁, были получены результаты свидетельствующие о том, что у пациентов со значениями $ОФВ_1 \geq 80\%$ индекс коморбидности достоверно ниже ($p=0,091$), чем у больных со средней, тяжелой или крайне тяжелой степенью ХОБЛ. С помощью корреляционного анализа установлена обратная связь средней силы между индексом коморбидности и ЖЕЛ ($r=-0,43$, $p<0,05$). В исследовании, выполненном в Петрозаводске, были получены похожие результаты и значение корреляционной связи между индексом коморбидности и ЖЕЛ составило $r = -0,39$, $p < 0,005$. А так же были выявлены достоверная корреляционная связь между суммарным сердечно-сосудистым риском и индексом коморбидности Charlson ($r=0,7$, $p<0,05$) и прямая связь средней силы между индексом коморбидности и показателем пачек/лет ($r=-0,3$, $p<0,05$).

Анализ практики лекарственной терапии на основе данных регистра в нашем исследовании показал, что 21,1% пациентов с ХОБЛ получает лечение только в виде короткодействующих бронходилататоров, которые согласно клиническим рекомендациям не относятся к базисной терапии и должны

использоваться только у пациентов без выраженных симптомов с редкими обострениями (фенотип А) по потребности. Для пациентов же с выраженными симптомами (фенотипы В и D), которые, по нашим данным, преобладают в клинической практике и составляют суммарно в группе 1 – 80,7% и в группе 2 – 64,2% соответственно, рекомендуется применение двойной бронходилатирующей терапии (ДДБА/ДДАХ) с возможным переходом на тройную схему лечения при повторных обострениях (ДДБА/ДДАХ/иГКС) [122].

В монотерапии ингаляционные ГКС получают 9,1% и 11,9% пациентов в 1-й и 2-й группах наблюдения. Нужно отметить, что ни один из ИГК не рекомендован для монотерапии ХОБЛ, так как повышает риск развития пневмонии и смерти. Результаты большинства рандомизированных клинических исследований, посвященных фармакотерапии ХОБЛ и проведенных в течение последних 10 лет, свидетельствуют об уменьшении выраженности симптомов и числа обострений заболевания при длительном применении фиксированной комбинации иГКС и ДДБА [90, 111].

9,1% пациентов из группы с подтвержденным диагнозом ХОБЛ не получают никакого лечения, что не является оптимальным выбором с учетом прогрессирующего течения и частых обострений заболевания, которые ухудшают состояние и прогноз пациентов [61].

Оценка лечения больных в динамике показала, что пациенты, получавшие современные комбинации длительно действующих бронходилататоров и ингаляционных ГКС (в двойной или тройной схемах терапии), демонстрировали снижение количества обострений заболевания в течение года, имели достоверную динамику уменьшения выраженности одышки по шкале mMRC. Выраженное влияние комбинированных препаратов на частоту обострений ХОБЛ было отмечено во многих исследованиях, включая одновременное применение будесонида/формотерола и тиотропия [181]. Тройные комбинации имеют преимущество перед применением тиотропия в монотерапии у больных с частыми обострениями заболевания. Следовательно,

более выраженное снижение количества обострений в общей группе больных в нашем наблюдении объясняется широким применением комбинаций иГКС/ДБА, включая сочетанное назначение с тиотропием у больных с тяжелым течением ХОБЛ.

Подходы к терапии ХОБЛ в реальной клинической практике оценивались в проспективном неинтервенционном исследовании DACCORD, которое продолжается в настоящее время в Германии [82]. В исследование были включены 4056 пациентов с подтвержденным диагнозом ХОБЛ, которым проводилась оценка влияния двойной длительно действующей бронходилатирующей терапии на динамику клинического течения заболевания в течение года. Исходно все пациенты были разделены на 4 группы: больные без базисной терапии до начала участия в исследовании, с двойной длительно действующей бронходилатационной терапией (ДБА/ДДАХ), с тройной терапией (иГКС/ДБА/ДДАХ) и с комбинацией иГКС/ДБА. На момент начала участия в исследовании все пациенты были переведены на фиксированную комбинацию индакатерол/гликопирроний, а динамика клинических данных оценена через год. Результаты исследования подтверждают рекомендации GOLD 2018 по использованию комбинации ДБА/ДДАХ в качестве базисной терапии – во всех 4 группах отмечалось улучшение состояния здоровья и снижение риска обострений по сравнению с предыдущими схемами лечения. В отличие от нашего исследования, задачей исследования DACCORD было описать клиническое течение ХОБЛ в разных группах наблюдения после изменения терапии, мы оценивали динамику клинических данных у пациентов с применением одной схемы лечения. Наш регистр, хотя и позволил, в ряде случаев, выявить перевод больных на другую схему лечения, но сделать выводы о значении того или иного изменения в тактике ведения не представилось возможным, поскольку изменения медикаментозной терапии носили разнообразный характер и мы не знаем причин, на основе которых врачи принимали решения. Плюсом нашего исследования является то, что внедрение электронной программы с

опросниками для пациентов и автоматическим частичным пополнением регистра позволило охватить большое количество пациентов, а результаты анализа отражают повседневную клиническую практику в первичном звене здравоохранения.

ВЫВОДЫ

1. В Пермском крае смертность больных от хронической обструктивной болезни легких остается высокой и составляет 22,6 на 100 тыс. населения, что объясняется высокой частотой сочетанного течения с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и высокой частотой случаев неадекватной бронхолитической терапии.

2. Ишемическая болезнь сердца и хроническая сердечная недостаточность чаще встречаются среди больных хроническим бронхитом с обструктивным компонентом по сравнению с больными хронической обструктивной болезнью легких.

3. У больных хронической обструктивной болезнью легких частота коморбидности с ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью нарастает по мере снижения показателей функции внешнего дыхания.

4. Ассоциированное течение сердечно-сосудистых заболеваний преобладает у пациентов с фенотипами характеризующимися выраженными симптомами и частыми обострениями хронической бронхообструктивной болезни легких.

5. Адекватная бронхолитическая терапия и вакцинация против пневмококковой инфекции являются факторами изменения структуры фенотипов хронической обструктивной болезни легких, снижения числа больных с выраженными симптомами и частыми обострениями

6. Новый алгоритм ведения больных хронической обструктивной болезнью легких и хроническим бронхитом с обструктивным компонентом заключается в ранней диагностике сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с выраженными симптомами и частыми обострениями, адекватном применении бронхолитической терапии

7. Предложенная схема ведения регистра больных хронической обструктивной болезнью легких позволяет оценить точность диагностики, коморбидные состояния, адекватность лечебной тактики, изменить рекомендации в случае ухудшения состояния больного.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется применение электронного клинического регистра ХОБЛ с целью динамического наблюдения за больными.
2. Проведение структурированного интерактивного опроса с помощью компьютерной программы «Электронная поликлиника» с целью оптимизации обследования и лечения.
3. У пациентов имеющих сочетанное течение ХОБЛ с сердечно-сосудистыми заболеваниями рекомендуется консультация кардиолога, проведение эхо-кардиографии и другие мероприятия, необходимые для оценки влияния кардио-васкулярной патологии на клиническое течение (выраженность одышки и частоту обострений).
4. Лекарственная терапия ХОБЛ должна быть ориентирована на применение современных длительно действующих бронходилатирующих препаратов, обязательное применение вакцин против пневмококковой инфекции, дополнительное включение в программу лечения ингаляционных ГКС у пациентов с частыми обострениями.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Оценить влияние кардиотропной терапии у больных с признаками сердечной недостаточности на течение хронической обструктивной болезни легких.

Оценить влияние динамического наблюдения за больными, с применением предложенной нами методики составления регистра, на эпидемиологические данные (число госпитализаций, заболеваемость, смертность) при различных бронхолегочных заболеваниях.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- АМФ - аденозинмонофосфат
- ГБ – гипертоническая болезнь
- ЕГИС – единая государственная информационная система
- ЖЕЛ – жизненная емкость легких
- иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды
- ИЛ - интерлейкин
- ИМТ – индекс массы тела
- ДДАХ – длительно действующие антихолинергические препараты
- ДДБА – длительно действующие β -агонисты
- КДАХ - коротко действующие антихолинергические препараты
- КДБА - коротко действующие β -агонисты
- КДБД – коротко действующие бронходилататоры
- КМИС - медицинские информационные системы, предназначенные для комплексной автоматизации медицинских учреждений
- ЛПНП – липопротеины низкой плотности
- ЛПУ – лечебно-профилактическое учреждение
- ЛТВ4 – лейкотриен В4
- МТ – масса тела
- ОФВ1 – объем форсированного выдоха в 1-ю секунду
- ОФВ1/ФЖЕЛ – модифицированный индекс Тиффно, соотношение объема форсированного выдоха в 1-ю секунду к форсированной жизненной емкости легких
- ПСВ – пиковая скорость выдоха
- СРБ – С реактивный белок
- ТМК – телемедицинские консультации
- ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких
- ФНО- α – фактор некроза опухоли альфа

ФП – фибрилляция предсердий

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

CD – cluster of differentiation

GM-CSF - гранулоцитарный макрофагальный колониестимулирующий
фактор

GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

mMRC – Medical Research Council Dyspnea Scale

TGF- β - трансформирующий фактор роста- β (Transforming growth factor)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамов С.М., Гулиев Я.И. Медицинские информационные системы: основные проблемы построения и опыт их решения // Наука и общество: Информационные технологии (4-я Петербургская встреча лауреатов Нобелевской премии) 21-25 сентября 2009 года. Тезисы докладов / Санкт-Петербургский научный форум. - СПГУТД. – С. 197-198.
2. Абросимов В.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких и пневмосклероз – еще один фенотип // Пульмонология. – 2012. – №4. – С. 95-99.
3. Авдеев С. Н., Баймаканова Г. Е. Сердечно-сосудистые заболевания у больных ХОБЛ: проблемы выбора лекарственных препаратов // Пульмонология и аллергология. – 2008. - №2. – С. 3-7.
4. Авдеев С. Н. Легочная гиперинфляция у больных ХОБЛ // Пульмонология и аллергология. – 2006. - №2. – С. 11-15.
5. Авдеев С. Н. Обострения хронической обструктивной болезни легких: выбор антибактериальной терапии // Пульмонология. – 2014. - №6. – С. 65-72.
6. Авдеев С. Н. Схемы терапии беродуалом при хронической обструктивной болезни легких: при развитии обострений и в стабильный период // Практическая пульмонология. – 2014. - №3. – С. 20-24.
7. Аверьянов А. В. Роль нейтрофильной эластазы в патогенезе хронической обструктивной болезни легких // Цитокины и воспаление. - 2007. - №4. – С. 4-8.
8. Адашева Т.В., Федорова И. В., Задонченко В. С. и соавт. Клинико-функциональные характеристики артериальной гипертонии у больных хронической обструктивной болезнью легких // Сердце. – 2009. - №6. – С. 345-351.
9. Айсанов З. Р. Стереотипы в лечении ХОБЛ и их преодоление: уроки исследования UPLIFT // Пульмонология и аллергология. – 2009. – №2. – С. 24-28.

10. Айсанов З. Р., Новиков Ю. К. Антихолинергические препараты в лечении хронической обструктивной болезни легких // Трудный пациент. - 2012. – Т.10. - №5. – С. 9-13.

11. Айсанов З. Р. Функциональная диагностика в пульмонологии: монография / Айсанов З. Р., Черняк А.В. – Москва: Атмосфера, 2016. – 45-57 с.

12. Айсанов З. Р., Калманова Е. Н., Стулова О. Ю. Фенотип хронической обструктивной болезни легких с частыми обострениями и современная противовоспалительная терапия. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://medi.ru/info/2230/> (дата обращения 20.09.2018)

13. Алимов Д. В. Поддержка многокомпонентности в медицинских информационных системах // Программные продукты и системы. – 2009. - № 2. – С. 31-34.

14. Анаев Э. Х. Биологические маркеры при хронической обструктивной болезни легких // Практическая пульмонология. - 2018. - №1. – С. 26-32.

15. Антонов В. Н. Влияние вакцинопрофилактики на ранние и отдаленные результаты у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 4. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=24938> (дата обращения: 09.11.2018).

16. Архипов В. В. Применение иАПФ при бронхообструктивных заболеваниях:

безопасность и нежелательные лекарственные реакции / В.В. Архипов // Качественная клиническая практика. – 2003. - №2. – С. 20-28.

17. Архипов В. В., Архипова Д. Е., Стукалина Е. Ю, Лазарев А. А. Частота встречаемости отдельных фенотипов хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации, их характеристики и подходы к лечению // Практическая пульмонология. – 2016. - №3. – С. 20-25.

18. Барабанова Е. Н. GOLD (2017): что и почему изменилось в глобальной стратегии лечения хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. – 2017. - 27 (2). – С. 274–282.

19. Белевский А. С. Фенотипы ХОБЛ, малые дыхательные пути и воспаление: в чем интрига // Эффективная фармакотерапия. – 2018. - №10. – С. 64-74.
20. Белякин А. Ю., Козадоу Ю. В., Мусин Г. Ш. Единое информационное пространство лечебно-профилактического учреждения // Вопросы интеграции и защиты данных. Информатизация образования и науки. - 2010. - № 1(5). - С. 72-87.
21. Бокерия О. Л., Санаков М. К. Мультифокальная предсердная тахикардия // Клиническая электрофизиология. Анналы аритмологии. – 2015. – Т.12.- №2. – С. 95-103.
22. Бородкин А. В., Кароли Н. А., Ребров А. П. Особенности хронической сердечной недостаточности у больных с наличием и в отсутствие хронической обструктивной болезни легких // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=21327> (дата обращения: 20.08.2018).
23. Будневский А. В., Овсянников Е. С., Чернов А. В., Дробышева Е. С. Диагностическое значение биомаркеров системного воспаления при хронической обструктивной болезни легких // Клиническая медицина. – 2014. – №9. – С. 16-19.
24. Бунин Ю.А. Фармакотерапия фибрилляции предсердий при некоторых заболеваниях и синдромах: современные подходы и нерешенные проблемы / Ю.А.Бунин // Медицинский совет. -2012. -№10. С.56-61.
25. Бурцева Е.В. Исследование нутритивного статуса пациентов ХОБЛ с помощью методов антропометрии и биоимпедансометрии // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 2. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=5912> (дата обращения: 07.11.2018).
26. Верткин А. Л., Скотников А. С., Тихоновская Е. Ю., Оралбекова Ж. М., Губжокова О.М. Коморбидность при ХОБЛ: роль хронического системного

воспаления // Российский медицинский журнал «Медицинское обозрение». – 2014. - №11. – С. 811.

27. Гайнитдинова В. В., Бакиров А. Б., Калимуллина Д. Х., Гимаева З. Ф. Сочетание ХОБЛ с сердечно-сосудистыми заболеваниями: особенности клинического течения, функции внешнего дыхания и структурно-функционального состояния сердца // Медицина труда и экология человека. – 2016. - №1. – С. 51-61.

28. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011г.) / перевод с английского языка под редакцией Белевского А. С. // Российское респираторное общество. – Москва. - 2012. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.twirpx.com/file/1045281/> (дата обращения: 04.08.2018).

29. Гулиев Я. И., Комаров С. И. Интерин PROMIS 2010. Модернизация // Информационные технологии в медицине. Материалы конференции. Официальный каталог под ред. Мухина Ю. Ю., Мининой А. А. – Москва: издательство «Консэф». - 2010. — С. 105-109.

30. Гуревич М. А., Долгова Е. В., Кузьменко Н. А. Хронические обструктивные заболевания легких, артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца: особенности патогенеза, клинической картины, терапии // Российский медицинский журнал. – 2016. - №16. – С. 1098-1102.

31. Гурова А. Ю. Особенности рациональной фармакотерапии бетаадреноблокаторами при сочетании ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких / Гурова А. Ю., Чаплыгин А. В., Свет А. В. // Лечащий врач. - 2012. - №2. – С. 35-42.

32. Данилин А. В., Штейнер М. Л., Штейнер И. И. Структура сопутствующей патологии у пациентов с тяжелой хронической обструктивной болезнью легких в пульмонологическом стационаре // Казанский медицинский журнал. — 2011. — Т.3. — № 92. — С. 318–322.

33. Дворецкий Л. И., Сергеева Е. В. Место глюкокортикоидов в лечении больных ХОБЛ // Российский медицинский журнал. – 2008. – №7. – С. 466.

34. Денисов В. Н., Бабенко А. И. Методология стратегического планирования в здравоохранении // Новосибирск: ЦЕРИС. - 2001. – С. 353.

35. Егорова Е. Н., Кузьмина М. И., Мазур В. В., Калинин М. Н., Мазур Е. С., Горшкова М. А. Активность компонентов системы матриксных металлопротеиназ и тканевых ингибиторов металлопротеиназ в разных стадиях хронической сердечной недостаточности // Клиническая лабораторная диагностика. – 2012. - №12. – С. 13-14.

36. Емельянов А. В. Ингаляционные глюкокортикоиды при хронической обструктивной болезни легких: каково их место в лечении этого заболевания? // Российский медицинский журнал. – 2017. - №3. – С. 227-231.

37. Задионченко В. С., Адашева Т. В., Федорова И. В., Нестеренко О. И., Миронова М. А. Артериальная гипертензия и хроническая обструктивная болезнь легких — клинико-патогенетические параллели и возможности терапии // Российский кардиологический журнал. – 2009. - №6. – С. 62–69.

38. Зайцев А. А. Терапия обострений хронической обструктивной болезни легких // Медицинский совет. – 2017. - №5. – С. 49-53.

39. Зырянов С. К., Фролов М. Ю., Белевский А. С. Клинико-экономическая эффективность применения фиксированной комбинации индакатерол/гликопиррония бромид при лечении хронической обструктивной болезни легких // Практическая пульмонология. - 2016. - №4. – С. 56-61.

40. Игнатова Г. Л., Антонов В. Н. Пятилетний анализ эффективности вакцинации пневмококковой инфекции у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Пульмонология. – 2018. - №28 (2). – С. 185-192.

41. Игнатова Г. Л., Антонов В. Н., Родионова О. В. Нарушение функции внешнего дыхания при сочетанном течении ХОБЛ и ИБС // Consilium Medicum. – 2014. - №11. – С. 28-32.

42. Кароли Н. А., Ребров А. П. Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистая патология // Клиницист. – 2007. - №1. – С. 13-19.

43. Клинические рекомендации по диагностике и лечению стабильной ишемической болезни сердца // Российское кардиологическое общество/ Москва. – 2016. – С. 10-15.

44. Кобринский Б. А. Автоматизированные регистры медицинского назначения: теория и практика применения // ИД «Менеджер здравоохранения». – 2012. – С. 45-60.

45. Коломоец Н. М., Бакшеев В. И., Зарубина Е. Г. и соавт. Клиническая эффективность ивабрадина у пациентов с кардиореспираторной патологией // Клиническая медицина. – 2008. - №5. - С. 44.

46. Колпакова А. Ф., Бургарт Т. В., Максимов Н. Г. Потеря массы тела как проявление системного эффекта воспаления при хронической обструктивной болезни легких // Сибирский медицинский журнал. – 2007. - №6. – С. 48-50.

47. Коррейя Л. Л., Лебедев Т. Ю., Ефремова О. А., Прощаев К. И., Литовченко Е. С. Проблема полиморбидности при сочетании хронической обструктивной болезни легких и некоторых сердечно-сосудистых заболеваний // Серия Медицина. Фармация. - 2013. - № 4 (147). - Выпуск 21. – С. 12-17.

48. Кочетова Е. В. Оценка коморбидности у больных хронической обструктивной болезнью легких // Туберкулез и болезни лёгких. - 2017. - Т. 95. - № 4. - С. 11-14.

49. Кубажи К., Соловьева А. В., Ракита Д. Р. Сравнительное исследование функции внешнего дыхания у больных ХОБЛ в сочетании с ИБС и артериальной гипертензией // Современные вопросы науки и образования. – 2012. – № 2. **Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки.** (дата обращения 20.11.2018)

50. Кулаковская О. В. медико-социальная эффективность применения пневмококковой вакцины у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2011. - №2. – С. 45-48.

51. Лещенко И. В., Овчаренко С. И. Респираторная медицина: руководство / 2-е издание, под общей редакцией Чучалина А. Г. – Москва: Литтерра. - 2017. – 1 том. - С. 507.

52. Лещенко И. В., Баранова И. И., Яковлева Н. А., Лозовская М. В. Распространенность ХОБЛ на крупных промышленных предприятиях // Пульмонология и аллергология. – 2004. - №1. – С. 40-51.

53. Макаревич А. Э. К проблеме клинических фенотипов хронической обструктивной болезни легких // Практикующий врач. – 2016. - Том 5. - №3 (19). – С. 57-67.

54. Мишланов В. Ю., Мишланов Я. В., Каткова А. В., Большакова Е. С., Шапенкова А. С. Интерактивное анкетирование больного и развитие автоматизированных систем помощи врачу общей клинической практики в диагностике респираторных заболеваний // Практическая пульмонология. – 2016. - №1. – С. 24-28.

55. Мишланов Я. В., Мишланов В. Ю., Мишланова И. В., Мишланова С. Л. // Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «Электронная поликлиника» №2012614202, дата регистрации 12.05.12.

56. Мишланов В. Ю., Туев А. В., Черешнев В. А. Атеросклероз: новое в патогенезе, диагностике и лечении // Москва, 2018. С. 9-13.

57. Мишланов В. Ю., Туев А. В., Дубровина В. В., Федорова А. В., Ярославцева Н. Б., Середенко Н. Н., Агафонов А. В. Липидвысвобождающая способность лейкоцитов, клинико-иммунологические параллели и влияние на них глюкокортикоидной терапии в период обострения хронической обструктивной болезни легких // Пермский медицинский журнал. - 2006. – Т. XXIII. - № 2. – С. 75-79.

58. Молостова Т. Н. β -адреноблокаторы у больных хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой // Практическая пульмонология. – 2018. - №1. – С. 91-97.

59. Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. / Москва, 2008. [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.scardio.ru/en/guidelines/rsc_guidelines/nacionalnye_rekomendacii_po_diagnostike_i_lecheniyu_stabilnoy_stenokardii (дата обращения 08.09.2018).

60. Невзорова В. А., Тилик Т. В., Гилицанов Е. А., Панченко Е. А., Вахрушева С. Е., Тилик В. В. Роль матриксных металлопротеиназ в формировании морфофункционального дисбаланса воздухоносных путей при хронической обструктивной болезни легких // Тихоокеанский медицинский журнал. - 2011. - №2. – С. 9-13.

61. Недогода С. В., Цома В. В., Ледяева А. А., Хрипаева В. Ю. Современные возможности терапии ХОБЛ в России: от клинических рекомендаций к реальной практике // Эффективная Фармакотерапия. Пульмонология и оториноларингология. – 2017. - № 2 (14). – С. 48-54.

62. Недомолкина С. А., Великая О. В., Золоедов В. И. Цитокиновый статус пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и сахарным диабетом 2-го типа // Казанский медицинский журнал. – 2017. – Т. 98. – № 2. – С. 222-226.

63. Овакимян К. В., Кузнецова О. Ю., Похазникова М. А. Роль опросников для выявления респираторных симптомов в ранней диагностике хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы // Российский семейный врач. – 2013. – Т.17. - №2. – С. 10-17.

64. Ольбинская Л. И., Белов А. А., Юсупова А. О. Клинические, кардиогемодинамические и респираторные эффекты ингибитора ангиотензин-превращающего фермента цилазаприла у больных артериальной гипертонией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2005. - Том 4. - №1. - С. 42-48.

65. Пащенко И. Г., Камнев М. С., Пащенко Н. Н., Цимбал Н. А., Марковцева М. В., Сударкина И. Г. Состояние системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты при заболеваниях органов дыхания // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2011. – №4. – С. 32- 44.

66. Половинкина Т. А. Белоксинтезирующая и липидвысвобождающая способность лейкоцитов у больных ишемической болезнью сердца в раннем и отдаленных периодах после коронарного шунтирования / Т. А. Половинкина, С. Г. Суханов, В. Ю. Мишланов, В. Е. Владимирский// Вестник российской

военно-медицинской академии. Материалы конференции. – 2013. - №2 (42). - С. 48-49.

67. Приказ Министерства здравоохранения РФ №727 «Об органе, осуществляющем ведение Федерального регистра больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, миелолейкозом, рассеянным склерозом, а также после трансплантации органов и (или) тканей». [Электронный ресурс]. Режим доступа: <ftp://ftp.webapteka.ru/pub/doc/13318/doc.zip> (дата обращения 15.10.2018).

68. Прозорова Г. Г., Будневский А. В., Овсянников Е. С., Дробышева Е. С., Малыш Е. Ю. К вопросу о системных проявлениях хронической обструктивной болезни легких // Молодой ученый. — 2015. — №13. — С. 308-310.

69. Ромашов Б. Б., Полякова Н. В. Особенности патогенеза, клиники и лечения сочетания хронической обструктивной болезни лёгких и сахарного диабета // Молодой ученый. — 2015. — №13. — С. 310-314.

70. Российские национальные клинические рекомендации «Диагностика и лечение фибрилляции предсердий» / Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и электрокардиостимуляции; российское кардиологическое общество; ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. – Москва, 2017. – С. 8-20.

71. Салахова И. Н., Вафина А. Р., Визель И. Ю., Визель А. А., Ильинский В. И., Шакирова Г. Р., Кудрявцева Э. З. Перераспределение больных хронической обструктивной болезнью легких в соответствие с изменениями классификации глобальной инициативы GOLD // Фарматека. – 2018. - №8. – С. 66-71.

72. Сборник трудов конгресса /под ред. Чучалина А.Г. // XXVI Национальный Конгресс по болезням органов дыхания. - Москва, 2016. С. 223-300.

73. Симонова Ж. Г., Тарловская Е. И., Тарловский А. К. Оценка безопасности применения кардиоселективного β -адреноблокатора небиволола в

комплексной терапии больных ишемической болезнью сердца с сопутствующим хроническим обструктивным бронхитом / Российский кардиологический журнал. – 2003. - №5 (43). – С. 59-63.

74. Сотников А. Д. Принципы организации современных телемедицинских служб // Четвертый международный научный конгресс "Нейробиотелеком-2010": Сборник научных трудов. - СанктПетербург, 7-10 декабря 2010г. - Издательство: ТЕЛЕДОМ. - С. 123-127.

75. Сташевский П. С. Автоматизация использования и эволюционирования диагностических моделей в медицинских интеллектуальных системах / П. С. Сташевский, И. Н. Швайкова // Четвертый международный научный конгресс

"Нейробиотелеком-2010": Сборник научных трудов. - СанктПетербург, 7-10 декабря 2010г. - Издательство: ТЕЛЕДОМ. - С. 162-167.

76. Сташевский П. С. Гибкие методы поддержки принятия решений врача в медицинских информационных системах // Дни науки НГТУ 2010: Материалы научной студенческой конференции / под редакцией доц. С.В. Брованова. – Новосибирск: издательство НГТУ. - 2010. С. 27.

77. Сташевский П. С., Швайкова И. Н. Особенности применения OLAP-технологии в едином медицинском регистре пациентов новосибирской области // Радиопромышленность. – 2012. - №1. – С. 184-195.

78. Татарский А. Р. Обоснование подходов к терапии ХОБЛ, базирующихся на интегральной оценке тяжести заболевания (данные исследования ECLIPSE) // Пульмонология и аллергология. – 2011. - №4. – С. 61-64.

79. Туев. А. В., Мишланов В. Ю. Хронические бронхообструктивные заболевания и сердечно-сосудистая система – Пермь: Пресстайм, 2008. – С. 67-80.

80. Туев А. В., Мишланов В. Ю. Экспериментальные предпосылки новой теории атерогенеза // Болезни сердечно-сосудистой системы: теория и

практика: Материалы I Съезда кардиологов Приволжского и Уральского федеральных округов РФ. – Пермь. – 2003. С. 258- 265.

81. Федеральные клинические рекомендации по лечению ХОБЛ /проект 2018г. [Электронный ресурс] Режим доступа: <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> (дата обращения: 11.11.2018).

82. Филатова Ю. И., Перфильева М. В., Чернов А. В. Особенности распространенности и структура аритмий у больных хронической обструктивной болезнью легких // Молодой ученый. — 2014. — №5. — С. 160-164.

83. Хамаева А. А., Беялов Ф. И. и соавт. Эффективность ивабрадина у пациентов со стабильной стенокардией и коморбидной хронической обструктивной болезнью легких // Кардиология. - 2012. - №1. - С. 15-19.

84. Цеймах И. Я., Кореновский Ю. В., Костюченко Г. И., Момот А. П., Корнилова Т. А., Крамарь И. П., Шойхет Я. Н. Роль протеиназно-ингибиторного дисбаланса в патогенезе системного воспаления и активации сосудисто-гемостатических реакций у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – Т. 28. - №1. – С. 54-60.

85. Чазова И. Е., Чучалин А. Г., Зыков К. А., Ратова Л. Г. Диагностика и лечение пациентов с артериальной гипертонией и хронической обструктивной болезнью легких // Системные гипертензии. – 2013. – Т. 10. - №1. – С. 5-34.

86. Чучалин А. Г. Респираторная медицина: руководство в трех томах / Под редакцией академика РАН А.Г. Чучалина // Москва: издательство «Литтерра». - 2017. – Т.1. – С. 507-543.

87. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С., Романовских А.Г., Рачина С.А. Инфекционное обострение ХОБЛ: практические рекомендации по диагностике, лечению, профилактике // Пособие для врачей. Москва – 2005. – С 7.

88. Чучалин А. Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. Часть I. ХОБЛ и поражение сердечно-сосудистой системы // Российский медицинский журнал – 2008. - №10. – С. 58-65.

89. Чучалин А. Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. Часть II. ХОБЛ и некардиальные поражения // Российский медицинский журнал. - 2008. - №5. – С. 246.

90. Чучалин А. Г., Авдеев С. Н., Айсанов З. Р. Клинические рекомендации по хронической обструктивной болезни легких // Москва. - 2017. [Электронный ресурс]. Режим доступа: www.spulmo.ru (дата обращения 09.10.2018).

91. Шевенко О. П., Природова О. Ф. Атеросклероз как системное воспалительное заболевание с волнообразной и генерализованной активностью процесса // Вестник РГМУ. – 2010. - №1. – С. 28-33.

92. Шмелев Е. И. Современные возможности коррекции одышки у больных хронической обструктивной болезнью легких // Пульмонология. – 2013. - №6. – С. 79-84.

93. Ягудина Р. И., Литвиненко М. М., Сороковиков И. В. Регистры пациентов: структура, функции, возможности использования // Фармакоэкономика. – 2011. - Том 4. - №4. – С. 88.

94. Aaron S. D., Vandemheen K. L., Hebert P. et al. Outpatient oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease // N. Engl. J. Med. - 2003. - №348. – P. 2618-2625.

95. Agusti A. G. N., Noguera A., Sauleda J. et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease // European Respiratory Journal. - 2003. - № 21. - P. 347–360.

96. Anderson R., Tintinger G., Cockeran R., Potjo M., Feldman C. Beneficial and Harmful Interactions of Antibiotics with Microbial Pathogens and the Host Innate Immune System // Pharmaceuticals. - 2010. - №3. – P. 1694 -1700.

97. Antonelli-Incalzi R., Fusco L., De Rosa M. et al. Co-morbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease // European Respiratory Journal. – 1997. – №10. – P. 2794-2800.

98. Anthonisen N. R. et al. Lung Health Study Research Group // *Amer. Journal Respiratory Crit. Care Med.* - 2002. - V. 166. - P. 333.
99. Anthonisen N. R., Manfreda J., Warren C. P., et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // *Ann Intern Med.* – 1987. – V. 106. - P. 196-204.
100. Au D. H. Association between inhaled beta-agonists and the risk of unstable angina and myocardial infarction / Au D.H., Curtis J.R., Every N.R. // *Chest.* – 2002. - V. 121 (3). – P. 846-851.
101. Barnes P. J. Inhaled Corticosteroids // *Pharmaceuticals.* – 2010. - V. 3. – P. 514-540.
102. Barnes P. J., Celli B. R. Systemic manifestations and comorbidities of COPD // *The European Respiratory Journal.* – 2009. – V. 33 (5). – P. 1165-1185.
103. Beeh K. M., Westerman J., Kirsten A. M. et al. The 24-h lung-function profile of once-daily tiotropium and olodaterol fixed-dose combination in chronic obstructive pulmonary disease // *Pulm. Pharmacol. Ther.* – 2015. – V. 32. – P. 53-59.
104. Bhatt S. P., Dransfield M. T. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease // *Translational Research.* – 2013. – V. 162 (4). – P. 237-251.
105. Boschetto P. Link between chronic obstructive pulmonary disease and coronary artery disease: implication for clinical practice / Boschetto P., Beghe B., Fabbri L.M., C. Ceconi // *Respirology.* – 2012. V. 17. – P. 422–431.
106. Burgel P-R., Paillasseur J-L., Caillaud D. et al. Clinical COPD phenotypes: a novel approach using principal component and cluster analyses // *European Respiratory Journal.* – 2010. V. – 36. – P. 531–539.
107. Buch P., Friberg J., Scharling H., Lange P., Prescott E. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study // *European Respiratory Journal.* — 2003. — V. 21. — P. 1012–1016.

108. Buhl R., McGarvey L., Korn S. et al. Benefits of tiotropium/olodaterol over tiotropium at delaying clinically significant events in patients with COPD classified as GOLD B // *Thorax*. – 2016. – V. 71 (Suppl. 3). – P. 294.

109. Calverley P. M., Boonsawat W., Cseke Z., Zhongz N., Peterson S., Olsson H. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease // *European Respiratory Journal*. – 2003. V. 22. – P. - 912-919.

110. Chapman K. R., Mannino D. M., Soriano J. B., Vermeire P. A., Buist A. S., Thun M. J., Connell C., Jemal A., Lee T. A., Miravittles M., Aldington S., Beasley R. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease // *The European Respiratory Journal*. – 2006. – V. 27 (1). – P. 188-207.

111. Contoli M., Pauletti A., Rossi M. R., Spanevello A., Casolari P., Marcellini A., Forini G., Gnesini G., Marku B., Barnes N., Rizzi A., Curradi G., Caramori G., Morelli P., Papi A. Long-term effects of inhaled corticosteroids on sputum bacterial and viral loads in COPD // *European Respiratory Journal*. – 2017. – V. 50 (4). – P. 170.

112. Dahl M., Vestbo J., Lange P., Bojesen S. E., Tybjaerg A., Hansen, Nordestgaard B. G. C — reactive protein as a predictor of prognosis in COPD // *Am. Journal Respiratory Crit. Care Med*. – 2007. — Vol. 175. – P. 250–255.

113. D'Urzo A., Donohue J. F., Kardos P. et al. A re-evaluation of the role of inhaled corticosteroids in the management of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Opin // Pharmacother*. - 2015. - Vol. 16 (12). - P. 1845–1860.

114. European Lung White Book. Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *European Lung Foundation*. – 2003. - P. 34-43.

115. Fabbri L. M., Luppi F., Beghe B., Rabe K. F. Complex chronic comorbidities of COPD // *The European Respiratory Journal*. – 2008. - V. 31 (1). – P. 204-212.

116. Feary J. R., Rodrigues L. C., Smith C. J. et al. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and

stroke: a comprehensive analysis using data from primary care // *Thorax*. – 2010. - V. 65 (11). – P. 956-962.

117. Frans H., Rutten et al. β -Blockers May Reduce Mortality and Risk of Exacerbations in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *Arch Intern Med*. – 2010. – V. 170 (10). – P. 880-887.

118. Fremault A. Modification of COPD presentation during the last 25 years / Fremault A., Janssens W., Beaucage F. et al.// *COPD*. – 2010. – V. 7 (5). P. 345-351.

119. Garcia-Aymerich J., Agusti A., Barbera J. A. et al. Phenotypic Heterogeneity of Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *Arch Bronconeumol*. – 2009. – V. 45. - P 133–142.

120. George L., Brightling C. E. Eosinophilic airway inflammation: role in asthma and chronic obstructive pulmonary disease // *Ther. Adv Chronic Dis*. - 2016. - Vol. 7 (1). - P. 34–51.

121. Gliklich R. E., Dreyer N. A. eds. Registries for evaluating patient outcomes: a user's guide [AHRQ publication No. 07-EHC001-1, April 2007]. Agency for Healthcare Research and Quality. – 2007. [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://effectivehealthcare.ahrq.gov/repFiles/DECIDES_Registries.html. (дата обращения 07.07.2018).

122. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global

Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). – 2018. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://goldcopd.org> (дата обращения: 09.10.2018).

123. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020. [Электронный ресурс]. Режим доступа: www.who.int (дата обращения 9.10.2018).

124. Gohy S. T., Detry B. R., Lecocq M. et al. Polymeric immunoglobulin receptor down-regulation in chronic obstructive pulmonary disease. Persistence in the

cultured epithelium and role of transforming growth factor- β // *Am. Journal Respiratory. Crit. Care Med.* – 2014. - V. - 190 (5). - P. 509-521.

125. Haag S., Matthiesen S., Juergens U. R., Racke K. Muscarinic receptors mediate stimulation of collagen synthesis in human lung fibroblasts // *European Respiratory Journal.* – 2008. – V. 32 (3). – P. 555-562.

126. Han M., Agusti A, Pcalverleye M. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Phenotypes. The Future of COPD // *Am Journal Respiratory Crit Care Med.* – 2010. - Vol. 182. – P. 598–604.

127. Hansson G.K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease / G.K.

Hansson// *N Engl. Journal Med.* – 2005. – V. 352. – P. 1685–1695.

128. Harvey M. G. Elevation of cardiac troponins in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease / Harvey M. G., Hancox R. J. // *Emerg Med. Australas.* – 2004. – V. 16 (3). – P. 20-27.

129. Huiart L. Low-dose inhaled corticosteroids and the risk of acute myocardial infarction in COPD / Huiart L., Ernst P., Ranouil X. // *European Respiratory Journal.* - 2005. – P. 65-77.

130. Huiart L., Ernst P., Suissa S. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD // *Chest.* — 2005. — Vol. 128. — P. 2640-2646.

131. Isturiz R., Webber C. Prevention of adult pneumococcal pneumonia with the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: CAPiTA, the community-acquired pneumonia immunization trial in adults // *Human Vaccines & Immunotherapeutics.* – 2015. – V. 11 (7). – P. 1825-1827.

132. Kaptoge S. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction

/ Kaptoge S., DiAngelantonio E., Pennells L., Wood A. M., White I. R., Gao P. // *N Engl. Journal Med.* – 2012. – V. 367. – P. 1310–1320.

133. Kargin F. The safety of beta-blocker use in chronic obstructive pulmonary disease

patients with respiratory failure in the intensive care unit / Kargin F., Takir H.B., Salturk C. // *Multidiscip Respiratory Med.* – 2014. – V. – 9 (1). - P. 8.

134. Kawut S. M. COPD: CardiOPulmonary disease? / Kawut S.M. // *European Respiratory Journal.* – 2013. – V. 41. – P. 1241–1243.

135. Kesten S., Jara M., Wentworth C., Lanes S. Pooled clinical trial analysis of tiotropium safety // *Chest.* – 2006. - V. 130 (6). – P. 1695-1703.

136. Kinnula V. L. 8-Isoprostane as a marker of oxidative stress in nonsymptomatic sigarette smokers and COPD / Kinnula V. L., Ilmers H., Myllaerniemi M. et al. // *European Respiratory Journal.* – 2007. - Vol. 29. - №1. - P. 51–55.

137. Kohansal R., Martinez-Cambor P., Agusti A., Buist A. S., Mannino D. M., Soriano J. B. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort // *Am Journal Respiratory Crit Care Med.* – 2009. – V. 180 (1). – P. 3-10.

138. Lange P, et al. Blood eosinophils and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. The Copenhagen general population study // *Am Journal Respiratory Crit Care Med.* – 2016. – V. 193. – P. 965–974.

139. Li J., Agarwal S. K., Alonso A. et al. Airflow obstruction, lung function, and incidence of atrial fibrillation the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study // *Circulation.* – 2014. – V. 129 (9). – P. 971-980.

140. Liang B. M. Association of chronic obstructive pulmonary disease with coronary

artery disease / Liang B. M., Xu Z. B., Yi Q. // *Chin Med. Journal (Engl).* - 2013. - V. 126 (17). – P. 120.

141. Libby P. Inflammation and cardiovascular disease mechanisms / Libby P. // *Am Journal Clin. Nutr.* – 2006. - №83 (suppl). – P. 456-460.

142. Losano R., Naghavi M., Foreman K. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Diseases study // *Lancet.* – 2012. – V. - 380 (9859). – P. 2095-2118.

143. MacDonald M. I., Shafuddin E., King P. T. et al. Cardiac dysfunction during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // *Lancet Respiratory Med.* - 2016. - V. 4 (2). - P. 138-148.

144. Maclay, J. D. Cardiovascular disease in COPD: mechanisms / Maclay J. D., Macnee W. // *Chest.* - 2013. - V. 143. - P. 798-807. 145. Man S. F. Vascular risk in chronic obstructive pulmonary disease: role of inflammation and other mediators / Man S. F., Eeden Van S., Sin D. D. // *Can Journal Cardiol.* - 2012. - V. 28. - P. 653-661.

146. Mannino D. M. The natural history of chronic obstructive pulmonary disease / Mannino D. M., Watt G., Hole D. et al. // *European Respiratory Journal.* - 2006. - Vol. 27. - №3. - P. 627-643.

147. Miravitlles M., Barrecheguren M., Roman-Rodriguez M. Frequency and characteristics of different clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease // *Int Journale Tubere Lung Dis.* - 2015. - V. 19 (8). - P. 992-998.

148. Miravitlles M., Soler-Cataluna J. J., Calle M., Molina J., Almagro P., Quintano J. A., Riesco J. A., Trigueros J. A., Pinera P., Simon A., Rodriguez-Hermosa J. L., Marco E., Lopez D., Coll R., Coll-Fernandez R., Lobo M. A., Diez J., Soriano J. B., Ancochea J. Spanish guideline for COPD (GesEPOS) // *Arch Bronconeumol.* - 2014. - V. 50 (Suppl. 1). - P. 1-16.

149. Nagorni-Obradovic L. M., Vukovic D. S. The prevalence of COPD comorbidities in Serbia: results of a national survey-NPJ Prim // *Care Respiratory Med.* - 2014. V. 24. - P. 140-148.

150. Niewoehner D. E., Rice K., Cote C., et al. Prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with tiotropium, a once daily inhaled anticholinergic bronchodilator: a randomized trial // *Ann Intern Med.* - 2005. - V. 143. - P. 317-326.

151. Oikonomidi S., Kostikas K., Tsilioni I. et al. Matrix metalloproteinases in respiratory diseases: from pathogenesis to potential clinical implications // *Cur. Med. Chem.* - 2009. - Vol. 16. - № 10. - P. 1214-1228.

152. Park S. K., Larson J. L. Metabolic syndrome and associated factors in people with chronic obstructive pulmonary disease // *West Journal Nurs Res.* — 2014. — № 36 (5). — P. 620–642.

153. Patel A. R. Cardiovascular risk, myocardial injury, and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease / Patel A. R., Kowlessar B. S., Donaldson G. C. // *Am Journal Respiratory Crit Care Med.* – 2013. – Nov. 1. – P. 188-189.

154. Reed R. M. Coronary artery disease is under-diagnosed and under-treated in advanced lung disease / Reed R. M., Eberlein M., Girgis R. E. // *Am Journal Med.* – 2012. – V. 125 (12). – P. 26-32.

155. Rossi A., Aisanov Z., Avdeev S. et al. Mechanisms, assessment and therapeutic implications of lung hyperinflation in COPD // *Respiratory Med.* – 2015. – V. 109 (7). – P. 785-802.

156. Ryttilä P. Airway neutrophilia in COPD is not associated with increased neutrophil survival / Ryttilä P., Plataki M., Bucchieri F. et al. // *European Respiratory Journal.* – 2006. – Vol. 28. – P. 1163-1169.

157. Salazar L. M., Herrera A. M. Fibrotic response of tissue remodeling in COPD // *Lung.* – 2011. – V. 189 (2). – P. 101-109.

158. Salpeter S. R., Ormiston T. M., Salpeter E. E. Cardiovascular effects of beta-agonists in patients with asthma and COPD. Meta-analysis // *Chest.* - 2004. – V. 125 (6). – P. 2309-2321.

159. Schnell K. The prevalence of clinically-relevant comorbid conditions in patients with physician-diagnosed COPD: a cross-sectional study using data from NHANES 1999-2008 / Schnell K., Weiss C. O., Lee T. // *BMC Pulm. Med.* – 2012. – V. 12. – P. 26.

160. Schols A. M. Pulmonary cachexia / *Int. Journal Cardiol.* - 2002. – V. 85 (1). – P. 101-110.

161. Schols A. M., Slangen J., Volovics L., Wouters E. F. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease // *Am. Journal Respiratory Crit Care Med.* – 1998. – V. 157. – P. 1791-1797.

162. Shibata Y., Watanabe T., Osaka D. et al. Impairment of pulmonary function is an independent risk factor for atrial fibrillation: the Takahata study // *Int. Journal Med. Sci.* – 2011. – V. 8 (7). – P. 514-522.

163. Sevenoaks M. J. Obstructive Pulmonary Disease, inflammation and co-morbidity-a common inflammatory phenotype? / Sevenoaks M. J., Stockley R. A. // *Respiratory Res.* – 2006. – V. 2; 7. – P. 70.

164. Sin D. D. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease / Sin D. D., Man S. F. // *Circulation.* - 2003. - Vol. 107. – No. 11. - P. 1514-1519.

165. Sin D. D., Anthonisen N. R., Soriano J. B., Agusti F. G. Mortality in COPD: Role of comorbidities // *European Respiratory Journal.* – 2006. – V. 28 (6). - P. 1245-1257.

166. Siva R., Green R. H., Brightling C. E., et al. Eosinophilic airway inflammation and ex-acerbations of COPD: a randomised con-trolled trial // *European Respiratory Journal.* – 2007. – V. 29. – P. 906-913.

167. Soriano J. B., Visick G. T., Muellerova H., Payvandi N., Hansell A. L. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care // *Chest.* – 2005. – V. 128 (4). - P. 2099-2107.

168. Stanford R. H., Shen Y., McLaughlin T. Cost of chronic obstructive pulmonary disease in the emergency department and hospital: an analysis of administrative data from 218 US hospitals // *Treat. Respiratory Med.* – 2006. – V. 5. – P. 343–349.

169. Stewart S., Hart C. L., Hole D. J. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew. Paisley studi // *Heart.* – 2001. – V. 86 (5). - P. 516-521.

170. Strom B. L., Kimmel S. E., Hennessy S. *Pharmacoepidemiology* // 5th Ed. – 2012. – P. 976.

171. Suissa S. Inhaled short acting beta agonist use in COPD and the risk of acute

myocardial infarction / Suissa S., Assimes T., Ernst P. // *Thorax*. – 2003. – V. 58 (1). – P. 43-46.

172. Suissa S., Dell’Aniello S., Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality // *Thorax*. – 2012. - V. 67 (11). – P. 957-963.

173. Szafranski W., Cukier A., Ramirez A., Menga G., Sansores R., Nahabedian S., Peterson S., Olsson H. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease // *European Respiratory Journal*. – 2003. - V. 21. P. 74–81.

174. The top 10 causes of death. WHO site. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/ru/index2.html> (дата обращения 05.08.2018). 175. Tzaney P. et al. // *Respiratory Research*. – 2011. – V. 12. – P. 150. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://respiratory-research.com/content/12/1/150> (дата обращения 09.07.2018).

176. Vestbo J. et al. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD // *N. Engl. Journal Med*. – 2011. – V. 365. – P. 1184-1192.

177. Vliet van M., Spruit M. A., Verleden G., Kasran A., Herck van E., Pitta F., Bouillon R., Decramer M. Hypogonadism, quadriceps weakness and exercise intolerance in COPD // *Am Journal Respiratory Crit Care Med*. – 2005. – V. 172. – P. 1105-1111.

178. Vries de F. Use of inhaled corticosteroids and the risk of non-fatal acute myocardial infarction / Vries de F., Pouwels S., Bracke M. // *Journal of Hypertension*. -

2008. – V. 26. – P. 124 – 129.

179. Wedzicha J. A. The prevention of COPD exacerbations by salmeterol/fluticasone

propionate or tiotropium bromide / Wedzicha J. A., Calverley P. M., Seemungal T. A. // *Am Journal Respiratory Crit Care Med*. – 2008. - V. 177. - P. 19–26.

180. Wedzicha J. A., Dahl R. Et al. Pooled safety analysis of the fixed-dose combination of indacaterol and glycopyrronium (QVA 149), its monocomponents, and tiotropium versus placebo in COPD patients // *Respiratory Med.* – 2014. – V. 108 (10). P. 1498-1507.

181. Welte T., Miravittles M., Hernandez P., Eriksson G., Peterson S., Polanowski T., Kessler R. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Am Journal Respiratory Crit Care Med.* – 2009. – V. 180. – P. 741–750.

182. Wessler I., Kirkpatrick C. J. Acetylcholine beyond neurons: the non-neuronal cholinergic system in humans // *Br. Journal Pharmacol.* – 2008. - V. 154 (8). - P. 1558-1571.

183. White W. B., Cook G. E., Kowey P. R. et al. Cardiovascular Safety in Patients Receiving Roflumilast for the Treatment of COPD // *Chest.* - 2013. - Vol. 144 (3). - P. 758–765.

184. Williams M. C. Coronary artery calcification is increased in patients with COPD and associated with increased morbidity and mortality / Williams M. C., Murchison J. T., Edwards L. D. // *Thorax.* – 2014. – V. 69 (8). – P. 90.

185. Wood-Baker R. Cardiovascular mortality and morbidity in chronic obstructive

pulmonary disease: the impact of bronchodilator treatment / Wood-Baker R., Cochrane B., Naughton M. T. // *Intern Med. Journal.* – 2010. – V. 40 (2). – P. 94-101.

186. World Health Organization. Chronic respiratory diseases. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.who.int/respiratory/copd/burden/en> (дата обращения 08.08.2018).

187. Yanbaeva D. G. Systemic effects of smoking / Yanbaeva D. G., Dentene M. A.,

Creutzberg E. C. // *Chest.* – 2007. – V. 131. – P. 1557–1566.

188. Yang I. A., Clarke M. S., Sim E. H. A., Fong K. M. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; (7): CD002991.

189. Yo C. H., Lee S. H., Chang S. S. et al. Value of high-sensitivity C-reactive protein assays in predicting atrial fibrillation recurrence: a systematic review and meta-analysis // *Br. Med. Journal Open.* – 2014. – V. 4 (2). – P. 55-60.

190. Zhang J. W. Impact of chronic obstructive pulmonary diseases on outcomes and hospital days after percutaneous coronary intervention / Zhang J. W., Zhou Y. J., Yang Q. // *Angiolo gy.* – 2013. – V. 64 (6). – P. 430-434.