

ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Делиева Анна Николаевна

диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

**Роль активности воспаления в бронхах и на системном уровне в
патогенезе ХОБЛ, а также при сочетании ХОБЛ и ИБС**

14.01.25 - пульмонология

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор
Василий Иванович Трофимов

Санкт-Петербург 2015

Оглавление

Введение к диссертации.....	2-15
- актуальность темы	
- степень разработанности	
- цели и задачи исследования	
- научная новизна	
- теоретическая и практическая значимость работы	
- методология и методы исследования	
- клиническая характеристика обследованных пациентов	
- положения, выносимые на защиту	
- степень достоверности и апробация результатов	
 Глава 1. Обзор литературы	
1.1. Определение и патогенез ХОБЛ.....	15-18
1.2. Цитологическая картина воспаления при ХОБЛ по данным исследования мокроты и смывов из бронхов.....	19-22
1.3.1. Роль нейтрофильных лейкоцитов при ХОБЛ.....	22-24
1.3.2. Роль макрофагов при ХОБЛ.....	24-26
1.3.3. Роль лимфоцитов при ХОБЛ.....	26-27
1.3.4. Роль эозинофильных лейкоцитов при ХОБЛ.....	27-28
1.3.5. Роль эпителиальных клеток при ХОБЛ.....	28-29
1.4. Роль цитокинов IL- 8, TNF- α , γ - IFN, IL-10 в патогенезе воспаления брон- холегочной системы.....	29-34
1.5. 1. Особенности системного воспаления при ХОБЛ: роль СРБ, фибриногена и системы цитокинов	34-40
1.5.2. Взаимосвязь местного и системного воспаления при ХОБЛ.....	40-41
1.6. Системные эффекты ХОБЛ. Особенности липидного спектра у пациентов с ХОБЛ.....	41- 43

1.7. Сочетанная патология ХОБЛ и ИБС, общие механизмы патогенеза.....	43-45
1.8. Терапия ХОБЛ, а также сочетанной патологии ХОБЛ и ИБС с учетом современных представлений об особенностях локального и системного воспаления.....	45-48
Глава 2. Результаты собственных исследований.....	49-75
Глава 3. Обсуждение полученных результатов.....	76-88
Заключение.....	89 -95
Выводы.....	95-96
Практические рекомендации	97
Список сокращений.....	98-99
Список литературы.....	100-117

Введение к диссертации

Актуальность темы

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) характеризуется высокой распространенностью в общей популяции. Около 350 миллионов человек в мире страдают ХОБЛ, при этом в Европе она занимает 5-е место среди ведущих причин смерти (2,2-5,8%). Как причина смертельного исхода ХОБЛ составляет до 85% среди всех заболеваний органов дыхания (GOLD 2014). По данным отечественной литературы в России более 11 миллионов человек страдают ХОБЛ (Чучалин А.Г., 2009, Шмелев Е.И., 2003, Овчаренко С.И., 2013). В России ИБС имеет также большую распространенность и составляет 13,5%, что в два-три раза превышает аналогичный показатель в крупных индустриальных странах (Шальнова С.А., 2011). Эти заболевания нередко сопутствующие. В настоящее время количество больных с сочетанием ХОБЛ и ИБС неуклонно растет, а проблема ассоциированного поражения легких и сердца остается одной из наиболее сложных в медицине (Soriano J. B., 2005, Fabbri L. M., 2008). По подсчетам разных авторов, у пациентов старше 50 лет, сочетание ХОБЛ и ИБС составляет до 62% в структуре заболеваемости и до 50% в структуре смертности (Feary J., 2009, Desalu O.O., 2009, Mac Nee W., 2011, Diez Manglano J., 2011, Rubinsztajn R., 2011). Такое частое сочетание обусловлено наличием общих факторов риска и многими звеньями патогенеза, которые ведут к развитию как коронарной, так и легочно-сердечной недостаточности (Barnes P. J., 2008, Mac Nee W., 2011).

С учетом имеющихся литературных данных, не вызывает сомнения, что воспалительный процесс играет значимую роль в патогенезе ХОБЛ, а основой прогрессирования является усиление выработки провоспалительных факторов в дыхательных путях при обострении ХОБЛ (Anto J.M. et al., 2000, Stockley R.A., 2000, Mac Nee W., 2011, Чучалин А.Г., 2011). Однако, менее изучена степень и роль воспаления вне обострения ХОБЛ. Также, остается неясным вопрос о патогенетической взаимосвязи развития ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваний.

Причиной частой ассоциации ХОБЛ и ИБС могут быть общие факторы риска — курение, дисфункция сосудистого эндотелия, а также прием некоторых лекарственных средств, повышающих симпатическую активность нервной системы, например, β 2-агонисты (Чучалин А.Г., 2014, Дворецкий Л.И., 2012, Цветкова О.А., 2011). В настоящее время накапливается все больше данных о том, что персистирующее местное и системное воспаление, имеющее место при ХОБЛ (с повышением маркеров воспаления таких, как СРБ, фибриноген, лейкоциты, провоспалительные цитокины IL- 6, IL- 8, TNF- α), вносит свой вклад в патогенез атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний у больных ХОБЛ (Авдеев С.Н. 2011, Sin D.D., 2003, Barnes P. J., 2008). Кардиоваскулярные эффекты рассматриваются как одни из потенциальных системных проявлений ХОБЛ.

Следует отметить, что данные о взаимосвязи ХОБЛ и ИБС противоречивы. С одной стороны, имеются указания на то, что у больных ХОБЛ атеросклероз сосудов большого круга встречается редко и слабо выражен (Бережницкий М.Н. и соавт., 1997). С другой стороны, установлено, что ИБС является одним из наиболее часто встречающихся заболеваний, сопутствующих ХОБЛ (Авдеев С.Н., 2009). В ряде исследований показана ассоциация между снижением ОФВ1 и повышенным риском сердечно-сосудистых событий (Козлова Л. И., 2001, Кароли Н. А., 2005).

Таким образом, оценка уровня маркеров системного воспаления, цитокинового баланса, особенностей течения сочетанной патологии в зависимости от активности воспалительного процесса, является очень важной и актуальной в изучении патогенеза, клиники и течения сочетанной патологии, в общей оценке предикторов риска (Авдеев С. Н., 2011).

В последнее время большое внимание уделяется методам неинвазивной оценки наличия и выраженности воспаления в бронхиальном дереве, к которым относится исследование мокроты. Изучение цитологического состава и содержания растворимых компонентов мокроты может дать возможность не менее оперативно и достоверно судить об активности патологических процессов в дыхательных путях, чем эндоскопическое исследование бронхов со взятием

биопсии, смывов и бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) (Авдеев С.Н., 2006). Вместе с тем, работы, посвященные сравнительному анализу неинвазивных методов исследования при ХОБЛ относительно малочисленны, а их результаты порой противоречивы, что послужило, в том числе, основанием для данного исследования.

Таким образом, до настоящего времени некоторые вопросы, касающиеся патогенеза ХОБЛ и сочетания с ИБС, остаются малоизученными. Особую важность приобретают вопросы применения лекарственных средств, для решения которых необходимо понимание законов коморбидности в кардиореспираторной системе (Шмелев Е.И., 2003, Чучалин А.Г., 2011). Ведущая роль системного воспаления в патогенезе ряда проявлений при ХОБЛ диктует необходимость использования противовоспалительной терапии. В то же время, основными препаратами в лечении стабильной ХОБЛ, согласно GOLD 2014, являются бронхолитики, не обладающие прямым противовоспалительным действием. Данные об эффективности ИГКС у этих больных довольно противоречивы. В некоторых исследованиях показано, что терапия ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) не приводила к снижению воспалительной реакции у больных ХОБЛ (Rennard S., 2011, Jen R., 2012). Исходя из этих данных, оценка эффективности противовоспалительной и бронхолитической терапии при разных степенях тяжести ХОБЛ, особенности влияния на течение сочетанной патологии с точки зрения активности воспалительного процесса, является важной и актуальной.

Цель работы

Оценить роль топического и системного воспаления у пациентов с ХОБЛ различной степени тяжести, в том числе при сочетании с ИБС

Задачи исследования

1. Исследовать клеточный состав и уровень провоспалительных цитокинов IL-8, TNF- α , γ -IFN и противовоспалительного цитокина IL-10 в мокроте и смывах из бронхов у пациентов с ХОБЛ различной степени тяжести.
2. Оценить уровень маркеров воспаления (СРБ, фибриноген, IL-8, TNF - α , γ -IFN) и IL-10 в сыворотке крови больных ХОБЛ различной степени тяжести, в том числе и при сочетании с ИБС.
3. Проанализировать уровень цитокинов IL-8, TNF - α , γ -IFN и IL-10 в бронхиальном секрете и сыворотке крови пациентов с ХОБЛ, в том числе при сочетании с ИБС в зависимости от курения.
4. Изучить взаимосвязь уровня IL-8, TNF - α , γ -IFN в бронхиальном секрете и сыворотке крови со степенью бронхообструкции у обследуемых больных.
5. Сравнить уровень изучаемых цитокинов в бронхиальном секрете и в сыворотке крови у пациентов с ХОБЛ, в том числе и при сочетании с ИБС.
6. Проанализировать взаимосвязь цитокинов IL-8, TNF - α , γ -IFN сыворотки крови у пациентов с ХОБЛ с показателями липидограммы.
7. Сравнить уровень маркеров системного воспаления (СРБ, фибриноген, IL-8, TNF - α , γ -IFN) и IL-10 в сыворотке крови больных ХОБЛ и ХОБЛ и ИБС, а также изучить особенности клинического течения у этих пациентов.
8. Оценить влияние ИГКС на уровень цитокинов IL-8, TNF - α , γ -IFN и IL-10 в бронхиальном секрете и сыворотке крови пациентов с ХОБЛ.

Научная новизна

1. Впервые изучен уровень цитокинов IL-8, TNF- α , γ -IFN, IL-10 в бронхиальном секрете и дана комплексная оценка клеточного состава мокроты у пациентов с ХОБЛ в зависимости от степени тяжести у этих больных.

2. Впервые выполнен сравнительный анализ клеточного состава и уровня цитокинов IL-8, TNF- α , γ -IFN, IL-10 в мокроте, смывах из бронхов с показателями сыворотки крови у больных ХОБЛ различной степени тяжести, доказана взаимосвязь воспаления в бронхах и на системном уровне

3. Установлена взаимосвязь уровня цитокинов IL-8, TNF- α , γ -IFN бронхиального секрета и сыворотки крови больных ХОБЛ с показателями бронхообструкции и липидного спектра.

4. Доказано влияние базисной терапии ХОБЛ на уровень провоспалительных цитокинов IL-8, TNF- α , γ -IFN на топическом и системном уровнях.

Теоретическая значимость работы

Выполненная работа позволила расширить имеющиеся данные об особенностях клеточных и гуморальных механизмов воспаления в бронхах и на системном уровне при ХОБЛ. Доказана взаимосвязь персистирующего воспаления в бронхах, цитокинового дисбаланса с тяжестью бронхообструкции и клинической картины при ХОБЛ. Выявленное снижение уровня исследуемых клеточно-молекулярных маркеров на фоне противовоспалительной терапии подтверждает необходимость противовоспалительной терапии ХОБЛ и после обострения в фазе ремиссии.

Представлены данные о клинических особенностях и взаимоотношающем влиянии ассоциированной патологии ХОБЛ и ИБС, показано усиление системного воспаления у больных с сочетанием ХОБЛ и ИБС.

Изучение роли цитокинов IL-8, TNF- α , γ - IFN в патогенезе ХОБЛ и ИБС позволит в перспективе рассматривать их как маркеры активности воспаления не только в фазу обострения, но при минимальных клинических проявлениях, что сможет увеличить возможности превентивной медицины.

Практическая значимость работы

1. Определение уровня цитокинов IL-8, TNF- α , γ - IFN в мокроте и сыворотке крови у больных ХОБЛ позволяет их использовать как маркеры активности топического воспаления и на системном уровне.
2. Определена целесообразность назначения ИГКС на более ранних этапах заболевания.

Методология и методы исследования

Клиническое и лабораторное обследование больных осуществлялось на базе клиники госпитальной терапии имени академика М.В. Черноруцкого ГБОУ ВПО ПСПБГМУ имени академика И.П. Павлова Министерства здравоохранения РФ после получения письменного согласия на проведение исследования.

Во всех группах проводилась оценка клинико-функциональных показателей, лабораторно - инструментальных исследований.

Клинико-физикальное обследование включало сбор анамнеза и жалоб пациента, оценку объективных данных. Проведено анкетирование: оценка одышки по шкале mMRC (Dispnea scale), клинический опросник ХОБЛ (CCQ). Проводилось исследование по плану пульмонологического больного в соответствии с рекомендациями GOLD 2011, включающее клинический анализ крови, биохимический анализ крови (общий белок, калий, натрий, щелочная фосфатаза, амилаза, креатинин, глюкоза, билирубин, холестерин), цитологический анализ мокроты и посев ее на флору, коагулограмма. Дополнительно исследовался уровень цитокинов IL-8, TNF- α , γ - IFN, IL-10 в мокроте, смывах из бронхов и сыворотке крови, СРБ, ли-

пидограмма. Для анализа использовалась утренняя порция спонтанно выделяемой мокроты, взятая натощак. 65 пациентам была выполнена фибробронхоскопия. Смывы из бронхов получали введением в трахею 10 мл изотонического раствора хлорида натрия.

Всем пациентам выполнялась ЭКГ, рентгенограмма грудной клетки в двух проекциях, исследовалась функция внешнего дыхания.

Цитологическое исследование мокроты и смывов из бронхов производили в клинической лаборатории на базе клиники госпитальной терапии имени академика М.В. Черноруцкого. В нативном препарате определяли абсолютное число клеток и процентное соотношение лейкоцитов, макрофагов, эозинофилов, лимфоцитов и эпителиальных клеток.

Количественные уровни цитокинов (IL-8, TNF- α , γ -IFN, IL-10) в бронхиальном секрете и параллельно в сыворотке крови определяли методом ИФА с помощью тест-систем «Цитокин» (Россия) на базе лаборатории биохимического гомеостаза организма НИИ нефрологии ПГМУ имени академика И.П. Павлова.

Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) проводилось в межклинической лаборатории физиологии внешнего дыхания на базе клиники госпитальной терапии имени академика М.В. Черноруцкого. ФВД определяли методом спирометрии с регистрацией петли «поток-объем». Регистрация проводилась на приборе SPIROSIFT 3000 фирмы Fukuda Denshi (Япония). У всех пациентов регистрация показателей функции внешнего дыхания проводилась до и после стандартной пробы с β 2-адреномиметиком (фенотеролом) во время госпитализации. Проба состояла из ингаляционного введения с помощью дозированного ингалятора 200 мкг фенотерола. Нами анализировались параметры ЖЕЛ (жизненная емкость легких), ОФВ1 (объем форсированного выдоха за первую секунду), ФЖЕЛ (форсированная жизненная емкость легких), индекс Тиффно (отношение ОФВ1 и ФЖЕЛ, ПОС выдоха). Исследованные параметры оценивались как в абсолютных значениях, так и в процентах к должным величинам по Клементу Р.Ф. и соавт. (1986).

Для определения степени нарушений ФВД использовали рекомендации Л.Л. Шик, Канаева Н.Н. (1976) и принятые в межклинической лаборатории функции внешнего дыхания на базе клиники госпитальной терапии имени академика М.В. Черноруцкого (Синицина Т.М., Шемелинина Т.И., Адамова И.В., 2001).

Клиническая характеристика больных

Обследовано 125 пациентов. Из них 47 пациентов с ХОБЛ, 65 с сочетанием ХОБЛ и ИБС, 13 человек имели ИБС стабильного течения.

На основании анамнеза, клинических данных, показателей спирометрии устанавливали диагноз ХОБЛ и степень тяжести в соответствии с классификацией и критериями GOLD 2011.

Критерием исключения явились заболевания: бронхиальная астма, аллергические реакции в анамнезе, пневмония, туберкулез и другие интерстициальные заболевания легких, острый коронарный синдром, острый и перенесенный инфаркт миокарда, обострение заболеваний органов пищеварения, мочеполовой и нервной системы, хронические инфекционные заболевания верхних дыхательных путей (гаймориты и другие), системные заболевания соединительной ткани, опухоли различной локализации. В качестве сопутствующей патологии 83 человека имели гипертоническую болезнь, 14 человек СД тип 2, компенсированное течение, патология ЖКТ отмечалась у 48 человек, заболевания ЛОР органов выявлены у 11 пациентов. Все сопутствующие заболевания были вне обострения.

Средний возраст больных составил $63,01 \pm 0,92$ года. Все пациенты с ХОБЛ были разделены на 4 группы в зависимости от степени тяжести (Национальное руководство. Пульмонология 2011, GOLD 2011). 27 человек имели легкое течение ($\text{ОФВ1/ФЖЕЛ} \geq 70\%$, $\text{ОФВ1} \geq 80\%$), 27 человек – средняя степень тяжести ($\text{ОФВ1/ФЖЕЛ} \geq 70\%$, $50\% \leq \text{ОФВ1} \leq 80\%$), 33 человека – тяжелое течение ($\text{ОФВ1/ФЖЕЛ} \geq 70\%$, $30\% \leq \text{ОФВ1} \leq 50\%$), 25 человек – крайне тяжелое течение ХОБЛ ($\text{ОФВ1/ФЖЕЛ} \geq 70\%$, $\text{ОФВ1} < 30\%$, или $\text{ОФВ1} < 50\%$, + хроническая дыхательная недостаточность, правожелудочковая недостаточность). Выполнен ана-

лиз получаемой базисной терапии ХОБЛ в зависимости от степени тяжести заболевания. Рисунок 1.

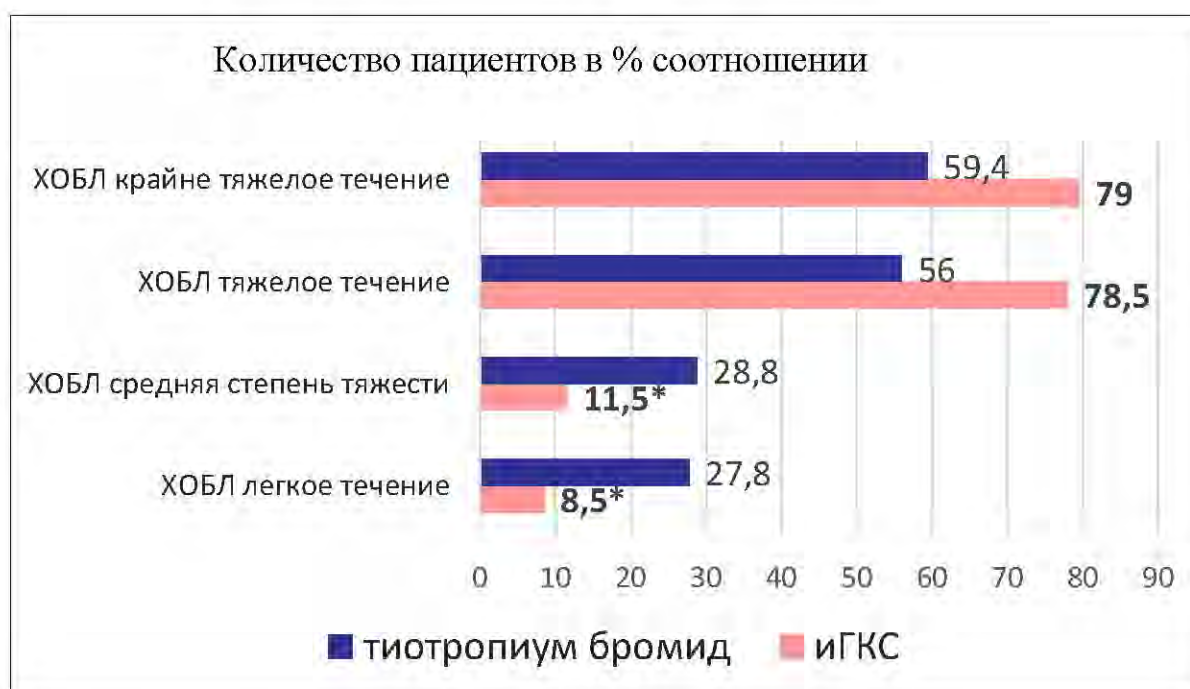


Рисунок 1. Характер базисной терапии пациентов с ХОБЛ в зависимости от степени тяжести

* $p < 0,05$ достоверность различий при сравнении с тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ

Доза Тиотропиума бромида (Спирива) 18 мкг/сутки, иГКС в комбинированном препарате (Будесонит/Формотерола фумарата дигидрат) (80/4,5) 2 вдоха 2 раза в день. 87% всех пациентов получали ингалятор Беродуал по 2 вдоха 2 раза в день.

Клинические особенности исследуемых групп ХОБЛ и ХОБЛ и ИБС

Группу пациентов с изолированным течением ХОБЛ составили 47 человек, с сочетанной патологией ХОБЛ и ИБС 65 человек. Ишемическая болезнь сердца представлена стенокардией напряжения (24 человека имели 2 функциональный класс, 41 человек 3 функциональный класс). ИБС, стенокардию напряжения диагностировали по данным клинической картины, жалоб, анамнеза, результатов

ЭКГ, суточного мониторирования ЭКГ, ЭХО-КГ. Функциональный класс стенокардии определялся с учетом рекомендаций Канадского Кардиоваскулярного общества (2011) (класс I I - незначительное ограничение физической активности, стенокардия при быстрой ходьбе, класс I I I - выраженное ограничение обычной физической нагрузки, подъеме на первый этаж).

Пациенты исследуемых групп достоверно не отличались ($p \geq 0,05$) по возрасту: в группе пациентов с ХОБЛ средний возраст составил $57,02 \pm 9,0$ лет, в группе сочетанной патологии $62,1 \pm 8,7$ лет. В группе с ИБС пациенты достоверно старше $70,53 \pm 10,5$ лет. Также, группы ХОБЛ и сочетанная патология имели достоверное ($p < 0,05$) отличие по полу. Группы пациентов с ХОБЛ и при сочетании ХОБЛ и ИБС не имели отличий по показателю пачка/лет ($36,62 \pm 8,57$ и $40,28 \pm 2,0$ соответственно), в группе с ИБС этот показатель достоверно ($p < 0,05$) ниже ($24,7 \pm 1,5$) (Таблица 1). Также, группы пациентов с ХОБЛ и при сочетанной патологии не имели достоверных отличий ($p \geq 0,05$) по приему бронхолитика, иГКС и в/в ГКС.

Таблица 1. Клиническая характеристика обследуемых пациентов.

	ХОБЛ (n=47)	ХОБЛ и ИБС (n=65)	ИБС (n=13)	p1	p2	p3
Средний возраст (лет) (M±m)	57,021±9,1	62,1 ±8,73	70,53±10,5	-	-	<0,05
Пол (м/ж)	25/22	55/10	6/10	<0,05	-	-
Пачка/лет (M±m)	36,62±8,57	40,28±2,0	24,7±1,5	-	<0,05	<0,05
Тиотропиум бромид 18 мг (%)	61,7	57	-			
Симбикорт 80/4,5 (%)	44,6	48,5	-			
в/в ГКС (%)	66,6	63,8	-			
Цефтриаксон в/м 2 г (%)	72,34	90,63	-	<0,05	-	-

p₁ - уровень значимости различий между группой ХОБЛ и (ХОБЛ и ИБС)

p₂ - уровень значимости различий между (ХОБЛ и ИБС) и ИБС

p₃ - между группами ХОБЛ и ИБС

В группе больных с сочетанной патологией, пациентов, получавших антибактериальную терапию в фазу обострения (Цефтриаксон 2 г в/м в сутки в течение 7 дней) было достоверно (p <0,05) больше (90,63%), чем в группе с ХОБЛ (72,34%).

Положения, выносимые на защиту

1. Воспаление в бронхах уже при легкой и средней степенях тяжести ХОБЛ носит персистирующий и системный характер, о чем свидетельствует повышенный уровень маркеров активности воспаления: значимое преобладание нейтрофилов и повышенная концентрация IL-8, TNF- α , γ - IFN в бронхиальном секрете и сыворотке крови.
2. У пациентов с ХОБЛ, в том числе при сочетании с ИБС, регистрируется цитокиновый дисбаланс как на топическом, так и на системном уровнях, который обуславливает тяжесть течения как бронхолегочной, так и сочетанной патологии ХОБЛ и ИБС.
3. При ХОБЛ развивается нарушение липидного обмена, патогенетически связанное с высокой активностью системного воспаления при этом заболевании.

Степень достоверности и апробация результатов

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы «Статистика 6» на основе стандартных методов вариационной статистики. Результаты выражены в виде $M \pm m$, M -среднее, m - стандартная ошибка среднего. Нормальность распределения проверяли с применением критерия Шапиро-Уилка. Дальнейший анализ данных проводили с использованием критерия Стьюдента и с использованием непараметрических методов анализа – критерий Манна-Уитни и коэффициентом ранговой корреляции Спирмена. Различия считались достоверными при $p \leq 0,05$.

Материалы докладывались на научной конференции, посвященной 110-летию кафедры госпитальной терапии имени академика М.В. Черноруцкого ПГМУ им. И.П. Павлова (Санкт-Петербург, 2011), на заседании ERS (Австрия, 2012), (Барсе-

лона 2013). По материалам диссертационной работы опубликовано 7 печатных работ в отечественных и 3 работы в зарубежных изданиях. 5 работ - статьи в журналах, рекомендованных ВАК.

Глава 1

Обзор литературы

1.1. Определение, эпидемиология и патогенез хронической обструктивной болезни легких

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) остается одной из важнейших проблем здравоохранения. Согласно данным, опубликованным Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), предполагается, что в 2020 году она выйдет на пятое место по ущербу, наносимому болезнями в глобальном масштабе (GOLD 2014).

С учетом современных представлений, хроническая обструктивная болезнь легких – заболевание, которое можно предотвратить и лечить, характеризующееся персистирующим ограничением скорости воздушного потока, которое обычно прогрессирует и связано с повышенным хроническим воспалительным ответом легких на действие патогенных частиц или газов.

В настоящее время экспертами российского респираторного общества принято следующее определение: «ХОБЛ - комплексное заболевание: с одной стороны, с системным характером воспаления и его внелегочными проявлениями, которые могут определять тяжесть состояния больного, с другой обострения и сопутствующие (коморбидные) заболевания влияют на тяжесть течения ХОБЛ у ряда больных».

В развитых и развивающихся странах отмечается устойчивая тенденция к увеличению распространенности ХОБЛ. В ближайшие годы прогнозируется дальнейший рост числа больных ХОБЛ в России. По данным отечественной литературы в России более 11 миллионов человек страдают ХОБЛ (Чучалин А.Г., 2013, Овчаренко 2013). Смертность больных ХОБЛ неуклонно возрастает, и по прогнозам ВОЗ это заболевание будет занимать 3-е место к 2020 году (Чучалин А.Г. 2014).

Более 50% пациентов, у которых диагностирована ХОБЛ, это пациенты трудоспособного возраста (40-67 лет), ХОБЛ молодеет в связи с высокой распространенностью курения, в том числе и у подростков (Чучалин А.Г., 2014, Игнатова Г.Л., 2011, Васильева О.С., 2011).

На сегодняшний день известно, что единицей воспаления при ХОБЛ являются мелкие бронхи, бронхиолы и ацинусы, где в результате воспаления слизистого и подслизистого слоев развивается утолщение стенок бронхиол, гипертрофия гладких мышц этих структур и вовлечение в процесс воспаления микроокружения бронхиол, что потенцирует развитие порочного круга воспаления, разрушение межальвеолярных мембран (Нестерова И.В., 2001, Туев А.В., 2001, Фрейдлин И.С., Тотолян А.А., 2001, Хаитов В.А. 2001). Главный фактор риска в 80-90% случаев – курение. Сигаретный дым может рассматриваться не только как важнейший поллютант, играющий ключевую роль в патогенезе ХОБЛ, но как фактор, связывающий системную воспалительную реакцию с поражением органов-мишеней (сердце, сосуды) (Игнатова Г.Л., 2011, Васильева О.С., 2011).

Персистированию воспаления способствует привлечение к месту первичного повреждения фагоцитарноактивных клеток – нейтрофилов, макрофагов, иммунокомпетентных клеток, являющихся основными источниками медиаторов воспаления (Adams D.H., 1995). Известно, что бронхиальная обструкция при ХОБЛ состоит из двух компонентов-обратимого и необратимого. Обратимый компонент (отек, гиперсекреция, бронхоспазм) формируется непосредственно воспалительной реакцией, возникающей под воздействием большого спектра воспалительных медиаторов, и может быть устранена соответствующими лечебными мероприятиями. Необратимый компонент - эмфизема и перибронхиальный фиброз не могут быть устранены медикаментозно (Чучалин А.Г., 2014).

Баланс системы провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, факторов роста, регулирующих их выработку и взаимодействие, а также привлекающих к месту воспаления новые иммунокомпетентные клетки, определяет степень перехода обратимой обструкции дыхательных путей в необратимую и, сле-

довательно, определяет тяжесть течения ХОБЛ (Steven M., 2000, Демьянов А. Д., 2003).

1.2. Цитологическая картина воспаления при ХОБЛ по данным исследования мокроты, смывов из бронхов

Среди широкого круга лабораторных исследований изучение содержимого нижних дыхательных путей (прежде всего, его цитологического состава) является наиболее специфичным и информативным методом распознавания заболеваний бронхолёгочной системы (Авдеев С. Н. 1998, Букреева Е.Б., 2004). Биоматериал, полученный при бронхоскопии, обычная и индуцированная мокрота - субстраты, изучение которых дает основную информацию о клетках и выделяемых ими цитокинах, вовлеченных в иммунопатогенез и воспаление при респираторных заболеваниях (Котович И.Л., 2000). Признано, что исследование цитологического состава жидкости БАЛ для диагностики патологии дыхательных путей и альвеол наиболее ценно и по своей информативности приближается к гистологическому исследованию. Мокроту и смывы из бронхов используют для проведения и качественных, и количественных цитологических и микробиологических исследований. По параметрам клеточного состава можно определить характер и выраженность воспалительной реакции слизистой дыхательных путей (Немцов В.И., 1997, Cordeiro C., R., 2008, Bonella F., 2010).

В клеточном составе смывов из бронхов здоровых людей макрофаги составляют 87-93 %, лимфоциты - 7-10 %, эозинофилы - менее 1 %. Нейтрофильные лейкоциты в нормальной цитограмме у здорового человека практически не встречаются (не более 1,5 %) (Букреева Е.Б., 2004, Мухина Н.А., 2008, Самсонова М.В., 2006). На клеточный состав бронхиального секрета оказывает влияние курение, которое незначительно увеличивает общий цитоз, при этом количество лимфоцитов уменьшается, а общее число нейтрофилов и макрофагов имеет тен-

денцию к росту (Costable U., 2007, Cordeiro C., R., 2008, Lisette I.Z., 2011). Возраст обследуемых определенным образом связан с клеточным составом бронхиального секрета. Имеются данные, что у пациентов без патологии легких в пожилом возрасте обнаруживается увеличение общего цитоза за счет лимфоцитов и нейтрофилов (Balbi B., 2004, Mandell B.F., 2005, Cordeiro C. R., 2008).

У больных ХОБЛ при выраженном воспалении в бронхолегочной системе число нейтрофильных лейкоцитов в образцах мокроты и смывов из бронхов возрастает до 60-70-ти %. Содержание нейтрофилов под влиянием лечения обычно уменьшается. По данным Геренг Е.А. (2009), сохраняющийся повышенный уровень нейтрофилов в жидкости БАЛ при ХОБЛ на фоне лечения, свидетельствует о недостаточной противовоспалительной терапии. Параллельно с нейтрофилией у пациентов с обострением ХОБЛ наблюдается значительное снижение содержания макрофагов, причем наиболее низкие показатели обнаруживаются у больных ХОБЛ. Эти факты свидетельствует, вероятно, об истощении макрофагального звена иммунитета при этой патологии. Таким образом, у пациентов ХОБЛ в фазе обострения заболеваний нейтрофилы в образцах бронхоальвеолярного содержимого демонстрируют предельное доминирование по отношению к другим клетками воспаления (Геренг Е.А., 2009, Fireman E., 2009).

На сегодняшний день исследование клеточного состава мокроты не потеряло актуальности. Спонтанное мокротовыделение обычно связано с увеличением количества и изменением состава трахеобронхиального секрета (например, при инфекционном или аллергическом воспалении слизистой оболочки бронхов, действии раздражающих факторов вдыхаемого воздуха), а также с нарушением механизмов его удаления. В доступной литературе чаще описывается исследование индуцированной мокроты (ИМ) - субстрат, отхаркиваемый пациентом после ингаляции 3-5 % раствора хлорида натрия. Биоматериал можно получить в этих условиях в 75-100 % случаев даже у здоровых людей (Дулина Т.Р., 2009, Wang B.M., 1997, Profita M., 2010). Также, в работах Brightling C.E. (2007), Lisette I.Z. (2010) показано, что исследование клеточного состава мокроты может служить способом

оценки типа и интенсивности воспалительного процесса при острых и хронических заболеваниях легких, в том числе, и на доклинических стадиях. Так, в клеточном составе ИМ курильщиков в сравнении с некурящими увеличено количество нейтрофилов и лимфоцитов. Тем не менее, в некоторых источниках указывается, что исследование ИМ при ХОБЛ менее информативный метод цитологической диагностики заболеваний бронхолегочной системы, по сравнению с исследованием жидкости БАЛ (Lisette I.Z., 2011). В литературе встречаются данные по сравнению клеточного состава ИМ и жидкости БАЛ у здоровых курящих лиц. Обращает на себя внимание то, что различия состава ИМ и жидкости БАЛ прежде всего связаны с содержанием нейтрофилов. В отношении других клеточных элементов, различия между составом ИМ и БАЛ не достоверны (Alexoroulos E.C., 2011). В настоящий момент актуальным представляется сравнение информативности исследования спонтанно отделяемой мокроты и смывов из бронхов у пациентов ХОБЛ. В настоящее время не существует общепринятых норм цитологического состава мокроты у относительно здоровых (курящих) людей. По данным Нестерович С.В. (2004), Самсоновой М. В. (2006), J. Belda et al. (2000), в мокроте здоровых курильщиков преобладающей клеточной популяцией были макрофаги, имелась тенденция к увеличению числа нейтрофилов, эозинофилов, лимфоцитов, но менее выраженная по сравнению с больными ХОБЛ. Схожие результаты получены Филоновой Н.Н. (2009), Fireman E. (2009). У больных ХОБЛ в ИМ отмечается значительное повышение абсолютного и относительного числа нейтрофилов по сравнению со здоровыми курящими лицами и больными БА. В сравнении со здоровыми людьми у пациентов с ХОБЛ в фазу обострения наблюдается повышение количества и эозинофилов. При обострении ХОБЛ наряду с увеличением общего цитоза, количества нейтрофилов и эозинофилов в индуцированной мокроте, отмечено снижение содержания макрофагов, плазмоцитов, клеток плоского эпителия, реснитчатых эпителиоцитов. Также, в исследовании Mandell B.F. (2006) отмечено, что для тяжелого течения ХОБЛ характерно увеличение общего цитоза за счет роста количества нейтрофилов на фоне снижения числа макрофа-

гов. Таким образом, цитологическое исследование мокроты может использоваться в качестве дополнительного критерия оценки тяжести течения ХОБЛ.

1.3.1. Роль нейтрофильных лейкоцитов при ХОБЛ

У пациентов с ХОБЛ наблюдается значительное увеличение числа активированных нейтрофилов, которые обнаруживаются в мокроте и бронхоальвеолярной лаважной жидкости (Филонова Н.Н., 2009, Mandell B.F., 2006, Fireman E., 2006). Нейтрофилы выделяют сериновые протеазы, включая нейтрофильную эластазу, катепсин-G и протеиназу-3, матриксную металлопротеиназу-8 и -9, которые могут вносить весомый вклад в альвеолярную деструкцию (Baker W., 1998, Mikami M. et al., 1998). Сериновые протеазы могут быть также потенциальными стимуляторами секреции слизи. Отбор нейтрофилов в дыхательные пути и паренхиму включает адгезию к эндотелиальным клеткам, которые регулируются E-селектином в дыхательных путях пациентов с ХОБЛ (Di Stefano A. et al., 2004). По данным Нестерович С.В. (2004), J. Belda et al. (2000) в мокроте здоровых курильщиков и у пациентов с ХОБЛ на стадии обострения имеется тенденция к увеличению числа нейтрофилов. Роль нейтрофилов при ХОБЛ до сих пор неясна однозначно. Описаны связи между количеством циркулирующих нейтрофилов и снижением ОФВ1 (Barnes P.J., 2003). Показано также, что количество нейтрофилов в бронхиальных биопсиях и индуцированной мокроте коррелирует с тяжестью ХОБЛ (Di Stefano A. et al., 2004). Их активность связывают с персистенцией воспаления, ремоделированием и формированием необратимой бронхообструкции (Дементьева Е.А., 2004). Нейтрофилия дыхательных путей может быть связана с гиперсекрецией слизи при ХОБЛ. Сериновые протеазы нейтрофилов, включая нейтрофильную эластазу, катепсин-G и протеиназу-3, являются потенциальными стимуляторами секреции слизи из подслизистых желез и бокаловидных клеток эпителия (Barnes P.J., 2003).

Курение оказывает прямое стимулирующее действие на продукцию гранулоцитов и выброс их из костного мозга, увеличивает пребывание нейтрофилов в легких (Антонов Н.С., 2011, Barnes P.J., 2003).

Современные исследования показали, что одна из основных функций нейтрофилов в очаге воспаления - это синтез провоспалительных цитокинов (Антонов Н.С., 2011, Сахарова Т.Н., 2011, Визель А.А., 2009).

Цитокины – это гормоноподобные белки, вырабатываемые различными клетками (лимфоцитами, моноцитами, гранулоцитами, эндотелиоцитами, фибробластами, и др. клетками), обладающие широким спектром биологической активности, осуществляющие межклеточные взаимодействия при гемопоэзе, иммунном и воспалительном ответах, межсистемных взаимодействиях (Долгушин И.И., 2001, Сесь Т.П. 2001, Malo O., 2000).

Как показывают ряд авторов (Садыгов А.С., 2001, Сесь Т.П., 2001), в регуляции апоптоза нейтрофилов крайне важно соблюдение баланса между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, который обеспечивает своевременное устранение “излишних” гранулоцитов после исполнения их функции в очаге воспаления. Если же происходит торможение апоптоза нейтрофилов, то появляется риск развития персистенции воспаления окружающих тканей, так как нейтрофилы крайне агрессивно вырабатывают цитокины воспаления. Это наблюдается у больных с ХОБЛ тяжелого течения, гнойно-септическими осложнениями при исследованиях различных маркеров апоптоза в бронхиальном секрете, при биопсии в слизистой бронхов и в крови (Chung K.F., 2000, Долгушин И.И., 2001).

1.3.2. Роль макрофагов при ХОБЛ

В настоящее время альвеолярный макрофаг считается центральной клеткой воспаления и регулятором сложных межклеточных взаимодействий (Черногорюк Г.Э., 2014, Федосеенко С.В., 2011). В результате активации альвеолярных макро-

фагов происходит скопление лимфоцитов, фибробластов, моноцитов, а также значительно активируются Т-лимфоциты. Активированные Т-лимфоциты выделяют IL-2, под влиянием которого, Т-эффекторные лимфоциты активируются и продуцируют ряд лимфокинов. Наряду с этим Т-лимфоциты, как и альвеолярные макрофаги, вырабатывают ряд веществ, стимулирующих пролиферацию фибробластов и, следовательно, развитие фиброза.

Роль макрофагов в иммунитете исключительно важна - они обеспечивают фагоцитоз, секретируют лизоцим, нейтральные протеазы, кислые гидролазы, аргиназу, многие компоненты комплемента, ингибиторы ферментов (антиактиватор плазминогена, альфа2-макроглобулин), транспортные белки (трансферрин, фибронектин, трансбаламин II), нуклеозиды и цитокины (TNF- α , IL-1, IL-8, IL-12).

Макрофаги являются одним из орудий врожденного иммунитета. Кроме того макрофаги, наряду с В- и Т-лимфоцитами, участвуют и в приобретенном иммунном ответе, являясь «дополнительным» типом клеток иммунного ответа: макрофаги являются фагоцитирующими клетками, чья функция – «проглатывание» иммуногенов и процессирование их для представления Т-лимфоцитами в форме, пригодной для иммунного ответа (Абидов М.Т., 2002, Варварянская М.В., 2011).

Макрофагам приписывается ведущая роль в запуске и поддержании активности воспалительного процесса на начальных стадиях ХОБЛ, выработке провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-8, IL-12 (Хайтов В.А., 2001, Варварянская М.В., 2011, Черногорюк Г.Э., 2011).

У пациентов с ХОБЛ наблюдается заметное (5-10 кратное) увеличение количества макрофагов в дыхательных путях, легочной паренхиме, жидкости БАЛ и мокроте (Варварянская М.В., 2011). Морфометрический анализ количества макрофагов в паренхиме курящих пациентов с эмфиземой легких выявил 25-кратное увеличение количества макрофагов в ткани и альвеолярном пространстве по сравнению с таковым у здоровых курильщиков (Retamales I. et al., 2001). Более того, у пациентов с эмфиземой макрофаги локализуются в местах деструкции

альвеолярной стенки. Исследования показали связь между количеством макрофагов в дыхательных путях и тяжестью ХОБЛ (Barnes P.J., 2003). Выброс воспалительных медиаторов, включая такие медиаторы как TNF- α , IL-8, активные формы кислорода, макрофагами может быть активирован экстрактом сигаретного дыма, обеспечивая клеточный механизм, связывающий курение и воспаление при ХОБЛ (Di Stefano A. et al., 1998). В литературных источниках встречаются и противоположные результаты. Описано снижение количества макрофагов у курильщиков, а также при тяжелом и крайне тяжелом течении ХОБЛ, что может быть проявлением угнетения естественных механизмов защиты (Коваленко В.Л., 1998, J. Belda et al. 2000).

Макрофаги обладают фагоцитирующей активностью против бактерий и играют важную роль в защите. Вероятно, что нарушение фагоцитоза может приводить к увеличению бактериального бремени в респираторном тракте у пациентов с ХОБЛ (Culpitt S.V. et al., 2003). Нейтрофильная эластаза раскалывает фосфатидилсериновые рецепторы и может таким образом повреждать способность макрофагов к поглощению апоптозных нейтрофилов, что приводит к увеличению их количества в дыхательных путях (Barnes P.J., 2003). Отрицательные корреляционные связи между уровнем нейтрофилов и макрофагов подтверждают мнение о подавлении макрофагальной активности с усилением местных воспалительных реакций при ХОБЛ (Федосеев С.В. 2011).

1.3.3. Роль лимфоцитов при ХОБЛ

Основными популяциями лимфоцитов являются Т-лимфоциты (или Т-клетки) и В-лимфоциты (или В-клетки). Зрелые Т-клетки в зависимости от поверхностного гликопротеина (CD4 или CD8) разделяются на две большие группы. Лимфоциты, содержащие белок CD4, называются Т-хелперами (другое их название CD4+ Т-клетки). Лимфоциты, на поверхности которых находится молекула CD8, носят название Т-киллеры (или CD8 + Т-клетки).

У пациентов с ХОБЛ отмечается тотальное увеличение количества Т- лимфоцитов в легочной паренхиме, в периферических и центральных дыхательных путях, с преобладанием CD8+ клеток над CD4+ (Lipscomb M.F. et al., 2000, Retamales I. et al., 2001).

Значение лимфоцитов в патогенезе ХОБЛ в настоящее время активно обсуждается, до настоящего времени неизвестна причина повышения содержания лимфоцитов, особенно в тяжело протекающих случаях заболевания (Barnes P.J., 2004, Koch A., 2007). Предполагается, что они могут играть роль в персистировании воспалительного процесса при ХОБЛ (Barnes P.J., 2003). По литературным данным лимфоциты являются продуцентами IFN- γ и могут быть ответственными за выделение TNF- α , который вызывает цитолиз и апоптоз клеток альвеолярного эпителия, что способствует персистенции воспаления (Черняев А.Л., 2008, Самсонова М.В., 2008). В исследовании Аверьянова А.В. (2008) описано повышение в мокроте и жидкости БАЛ у пациентов с ХОБЛ числа CD8+ Т-лимфоцитов и деструктивно измененных бронхиальных эпителиоцитов. Лимфоциты этого фенотипа могут быть как источником цитокинов, провоцирующих бронхиальную деструкцию, так могут и самостоятельно оказывать цитотоксическое действие на клетки дыхательных путей. В литературных источниках встречаются данные о взаимосвязи повышения абсолютного количества CD4+ Т-клеток с курением у пациентов с ХОБЛ, в то время, как у курильщиков без признаков ограничения воздушного потока такие изменения не выявлены (Majo J. et al., 2001; Barnes P.J., 2003). В настоящее время лимфоцитам отводят большую роль в развитии аутоиммунного воспаления при тяжелых степенях тяжести ХОБЛ (Черняев А.Л., 2008, Аверьянов А. В., 2008). Также, существует мнение, что сигаретный дым может повреждать эпителиальные клетки дыхательных путей, делать их антигенными и провоцировать аутоиммунные реакции (Cosio M.G. et al., 2002).

У некурящих пациентов с ХОБЛ зарегистрировано увеличение количества CD8+ клеток и увеличение числа Т-хелперов 1 типа (IFN- γ продуцирующих), CD4+ клеток (Kim W.D. et al., 2002). Это указывает на имеющуюся хроническую стимуляцию иммунитета путем презентации антигенов через HLA-1 рецепторы.

Количество CD8+ клеток при инфекции дыхательных путей обычно повышено, что может быть обусловлено хронической колонизацией нижних отделов респираторного тракта у пациентов с ХОБЛ бактериальными и вирусными патогенами (Hill A.T. et al., 2000).

Натуральные киллеры (НК, CD56+) являются клетками первой линии защиты против вирусных инфекций. Количество циркулирующих НК-клеток у пациентов с ХОБЛ со снижением фагоцитарной активности уменьшено (Prieto A. et al., 2001).

1.3.4. Роль эозинофилов при ХОБЛ

Роль эозинофилов при ХОБЛ не определена. В доступной литературе встречаются сообщения об увеличении количества эозинофилов в дыхательных путях у пациентов в стабильную стадию ХОБЛ (Vocchino V., 2002), в то время как другие исследователи не обнаруживают увеличения их количества в бронхиальных биопсиях, жидкости БАЛ и индуцированной мокроте (Turato G. et al., 2001).

Ряд авторов считает, что присутствие эозинофилов у пациентов с ХОБЛ является ответом на терапию кортикостероидами или может указывать на существующую бронхиальную астму (Papi A. et al., 2000, Barnes P.J., 2003). Значительное количество эозинофилов в мокроте отмечается при длительном приеме антибиотиков (Ohshimo S., 2009).

Выявлено увеличение количества эозинофилов в бронхиальных биопсиях и жидкости БАЛ на протяжении тяжелых обострений ХОБЛ (Saetia M. et al., 1996).

1.3.5. Роль эпителиальных клеток при ХОБЛ

Эпителиальные клетки дыхательных путей играют важную роль в защите респираторного тракта. Слизь, производимая бокаловидными клетками, способствует адгезии бактерий и ингалированных частиц (Валеев Р.И., 1998, Barnes P.J.,

2006). Эпителиальные клетки секретируют дефензины, другие катионные пептиды с антимикробными эффектами и являются частью врожденной защитной системы; при этом могут быть вовлечены в тканевой репаративный процесс (Kothe H. et al., 2000, Labro M.T., 2004). Они могут секретировать антиоксиданты и антипротеазы, в частности секреторный антипротеазный ингибитор (SLPI). Эпителиальные клетки транспортируют иммуноглобулин А, вовлекаясь таким образом в защитный иммунитет (Pilette C. et al., 2001).

Эпителиальные клетки дыхательных путей и альвеол являются важным источником воспалительных медиаторов и протеаз при ХОБЛ. Эпителиальные клетки активируются сигаретным дымом, продуцируют воспалительные медиаторы, включая TNF- α , IL-8. В то же время, в мелких дыхательных путях они могут быть важным источником факторов, индуцирующих локальный фиброз (Takizawa H. et al., 2001).

Возможно, что сигаретный дым влияет на врожденный и приобретенный иммунные ответы эпителия дыхательных путей, повышая чувствительность к инфекции. Эпителий дыхательных путей при ХОБЛ часто демонстрирует плоскоклеточную метаплазию, которая является результатом повышенной пролиферации (Непомнящих Г.И. и соавт., 2002). Природа факторов роста, вовлеченных в пролиферацию эпителиальных клеток, клеточный цикл и дифференцировку при ХОБЛ, до сих пор неизвестна.

1.4. Роль цитокинов IL- 8, TNF- α , γ - IFN, IL-10 в патогенезе воспаления бронхолегочной системы

Выявление биомаркеров, пригодных для ранней диагностики, мониторинга и оптимизации лечения легочных болезней, является одной из важных задач пульмонологии (Черногорюк Г.Э., 2014). В одном из определений биомаркерами обозначаются молекулы, которые указывают на нарушение нормы и могут быть использованы в клинической практике (Vingola A.M., 2002). Поэтому биомаркер должен специфично и достаточно чувствительно отражать патологию.

Биомаркеры могут быть использованы как для диагностики, так и для мониторинга болезни в процессе ее лечения и после завершения терапии. В настоящее время использование биомаркеров при диагностике воспалительных заболеваний легких ограничено. Появление неинвазивных и малоинвазивных маркеров заставляет размышлять об их потенциальной роли у пациентов с ХОБЛ (Черногорюк Г.Э., 2014).

Настоящие биомаркеры включают маркеры воздействия факторов внешней среды (курение), маркеры предрасположенности к развитию заболевания (дефицит α_1 -протеиназного ингибитора), а также маркеры патофизиологических изменений, связанных с данным заболеванием. Применительно к респираторным заболеваниям, маркеры должны обладать следующими свойствами. Они должны точно отражать активность заболевания в органе-мишени (в данном случае в легких), должны быть высоко чувствительны и специфичны, хорошо воспроизводимы, легко получаемы для повторных оценок, предпочтительно неинвазивным методом. Биомаркеры должны отражать динамику заболевания на фоне терапии и иметь прогностическую значимость (Зайцева Г.А., 2011).

ХОБЛ — комплексное воспалительное заболевание, при котором в процесс вовлечены некоторые типы воспалительных клеток, и множество воспалительных цитокинов, отношение между типами клеток и последовательностью их появления и персистирования до конца не изучены (Retamales I., 2001, Barnes P.J., 2006). Цитокины представляют собой не разрозненные пептиды, а целостную систему, основными компонентами которой являются клетки-продуценты, сам белок-цитокин, рецептор, его воспринимающий, и клетка-мишень (Гельцер Б.И. и соавт., 2002). Цитокины регулируют амплитуду и продолжительность воспалительных иммунных ответов, действуя в очень низких концентрациях, связываясь с высокоаффинными рецепторами на поверхности клеток-мишеней (Фрейдлин И.С., 2001).

В настоящее время описано более 100 цитокинов, включающих 18 интерлейкинов (IL), интерфероны IFN (α , β , γ), факторы некроза опухолей — TNF (α , β), колониестимулирующие факторы, факторы роста, семейство хемокинов (Гельцер

Б.И. и соавт., 2002). В последние годы изучению свойств и функции цитокиновой сети посвящено большое число работ, среди которых значительное место занимают исследования ее роли при болезнях органов дыхания.

Наиболее изученными цитокинами при ХОБЛ являются IL-8 и TNF- α . В ряде исследований было показано, что при обострении ХОБЛ в мокроте и жидкости БАЛ повышено содержание IL-8 и TNF- α . Это может быть обусловлено их активным участием в воспалительном процессе при ХОБЛ (S.R. Rutgers, 2000). Наряду с нейтрофилами, данные цитокины могут рассматриваться как биомаркеры ХОБЛ (Чучалин А.Г., 2004).

Контакт с возбудителем является сигналом секреции макрофагами провоспалительных цитокинов, прежде всего IL-8 и TNF- α . Дальнейшая стимуляция макрофагов этими цитокинами сопровождается продукцией биологически активных молекул и индукцией экспрессии адгезивных молекул на поверхности фагоцитов (Фрейдлин И.С., 2001). Мишенью действия этих цитокинов становятся эпителиальные клетки бронхов и эндотелиальные клетки кровеносных сосудов, на которых индуцируется экспрессия адгезивных молекул, связывающих циркулирующие нейтрофилы и моноциты. Этим обеспечивается приток циркулирующих нейтрофилов и моноцитов в очаг инфекции (Тотолян А.А., 2001, Фрейдлин И.С., 2001).

Описано, что эффект активации нейтрофилов и моноцитов проявляется повышением их адгезивных свойств, дегрануляцией, выделением свободных кислородных радикалов и протеаз. Это может приводить к повреждающему действию на ткань легкого (Тотолян А.А., 2001, Гельцер Б.И. и соавт., 2002).

TNF- α секретируется нейтрофилами и альвеолярными макрофагами. Его роль заключается в инициации синтеза макрофагами каскада интерлейкинов (IL-1, IL-6, IL-8) (Sandford A.J., 2002). Предполагается также, что TNF- α ответственен за хронизацию воспаления в связи с его взаимосвязью со степенью инфильтрации стенки бронхов нейтрофилами, а также участия в регуляции экспрессии молекул адгезии в очаге воспаления (Зайцева О. В., 2000).

В доступной литературе описана взаимосвязь повышения уровня IL-8 при обострении ХОБЛ с бактериальной инфекцией и активацией нейтрофилов (Гельцер Б.И. и соавт., 2002). Также, есть данные, что повышенная бактериальная нагрузка приводит к активации альвеолярных макрофагов и эндотелиальных клеток капилляров, продуцирующих IL-8 (Симбирцев А.С., 1999).

Противоположные результаты описаны в работе Комлева А.Д. и соавт. (2002). Определялись уровни IL-8 и TNF- α в жидкости БАЛ больных ХОБЛ в период обострения болезни. Проводился комплекс исследований для выявления этиологического фактора обострения. Было выявлено значительное повышение уровня IL-8 в жидкости БАЛ у больных с тяжелой бронхообструкцией, однако четкой связи с инфекционным агентом, спровоцировавшим обострение, не обнаруживалось.

Следует отметить, что большая часть исследований активности цитокинов выполнялась во время обострения ХОБЛ. Тем не менее, интересна их роль и вне активных клинических проявлений заболевания. Для расширения знаний о патогенетической роли цитокинов, важным может являться оценка их значений при различных степенях тяжести ХОБЛ. В работе Д.А. Комлева (2002) были отмечены высокие концентрации IL-8 и TNF- α в мокроте при ХОБЛ, их уровень их прогрессивно возрастал с нарастанием тяжести течения ХОБЛ.

Отечественные пульмонологи С.В. Давыдченко с соавт. (2003) количественно определили концентрации IL-8 и TNF- α в мокроте и жидкости бронхоальвеолярного лаважа. Они отмечают, что показатели концентраций IL-8 и TNF- α , наряду с показателями цитограммы бронхоальвеолярного лаважа (БАЛЖ) являются диагностическими критериями ХОБЛ. Причем диагностическим критерием начальной стадии ХОБЛ, по мнению авторов, является повышение концентрации IL-8, а критерием прогрессирования заболевания можно считать повышение концентрации провоспалительного цитокина TNF- α .

В доступной литературе реже встречаются исследования, посвященные изучению уровня γ -IFN в бронхоальвеолярном секрете при ХОБЛ. Считается, что γ -IFN вырабатывается CD8⁺ Т - лимфоцитами, активность которых повышается на

фоне индукции фактором агрессии. Он ответственен за индукцию хемокинов, его активность возрастает при выраженном обострении дыхательной патологии (Barnes P. J., 2008). В работе Дугаровой И.Д. (2010) описана роль γ - IFN в дальнейшей дифференцировке лимфоцитов в CD8+, которые усиливают мембранолизис в клетках бронхов и их апоптоз. Активированные γ - IFN-ом Th1 лимфоциты могут индуцировать апоптоз пневмоцитов 1 типа, способствуя тем самым, развитию эмфиземы, а также могут провоцировать выработку аутоантител (Кадушкин А.Г., 2012). В работе Кубышевой Н.И. (2012) исследованы уровни γ - IFN в жидкости БАЛ и индуцированной мокроте. Показано нарастание его значений по мере утяжеления течения ХОБЛ, а также выявлена взаимосвязь повышения уровня γ - IFN с усилением бронхообструкции.

Интерлейкин-10 (IL-10) является потенциальным противовоспалительным медиатором, продуцируемый Th2-типом Т-клеток, В-клетками, моноцитами и макрофагами, который ингибирует широкий спектр иммунных реакций, включая продукцию цитокинов лимфоцитами, антиген-презентацию и антиген-специфичную Т-клеточную пролиферацию (Дугарова И. Д., 2010). Это свидетельствует о том, что IL-10 вызывает по принципу отрицательной обратной связи замедление продукции воспалительных цитокинов. В литературе описано, что IL-10 значительно уменьшает поражение легких путем уменьшения уровня TNF- α (Tedgui A., 2001, Malla Z. 2001)

Следует отметить, что в современных литературных источниках не много материалов, посвященных изучению патогенетической роли IL-10 и эти сведения не однозначны. Существует мнение, что синтез противовоспалительного цитокина IL-10 в бронхоальвеолярном дереве стимулируется провоспалительными цитокинами, и возрастает с усилением воспаления. Это доказывается положительными корреляционными связями между уровнем IL-8, TNF- α и IL-10. Эти изменения описаны для ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения. В свою очередь, отсутствие увеличения значений противовоспалительного цитокина IL-10 в мокроте и жидкости БАЛ при разной степени тяжести заболевания подтверждает гипотезу о том, что низкий уровень IL-10 может быть одним из патогенетических факторов

прогрессирования хронического воспаления при ХОБЛ (Кузубова Н.А., 2009). Исследовано влияние сигаретного дыма на синтез противовоспалительного цитокина IL-10. Показано снижение его уровня у пациентов ХОБЛ и у курильщиков без бронхообструкции (Zhang L., 2013).

Таким образом, цитокины являются активными участниками воспалительного процесса в бронхах, но изменение их активности при ХОБЛ требует дальнейшего изучения.

1.5.1. Особенности системного воспаления при ХОБЛ: роль СРБ, фибриногена и системы цитокинов

Не вызывает сомнения тот факт, что при ХОБЛ в период обострения, воспалительный ответ развивается не только в дыхательных путях, но и во всем организме (GOLD 2014). Хроническое системное воспаление — это типовой, патологический процесс, развивающийся при системном повреждении и характеризующийся тотальной воспалительной реактивностью эндотелиоцитов, плазменных и клеточных факторов крови, соединительной ткани, а на заключительных этапах — и микроциркуляторными расстройствами в жизненно важных органах и тканях (Черешнев В. А., 2014, Дворецкий Л.И., 2012, Цветкова О.А., 2011). Реакция микрососудов носит тотальный характер и вмешивается в интересы абсолютно всех органов, в связи с чем, можно заключить, что микроциркуляторные расстройства являются его ключевыми составляющими. Кроме того, системное воспаление проявляется окислительным стрессом, повышением концентраций циркулирующих цитокинов и активацией многочисленных клеток воспаления, синтезирующих собственные медиаторы (Agusti A., 2007).

Следует отметить, что биомаркерами, специфичными для воспаления, вызванного ХОБЛ, сегодня можно считать изомеры десмозина (Cazzola M., 2008), IL-8 (Franciosi L. G., 2006), эластазу нейтрофилов (Majo J., 2001) и сурфактантный протеин Д (Sin D. D., 2008). Среди основных медиаторов хронического системно-

го воспаления выделяют: провоспалительные интерлейкины (IL-1, 2, 6, 8, 9, 12, 18), TNF- α , СРБ (He J. Q., 2009, Foreman M. G., 2006).

Наиболее изученным фактором активности воспаления является СРБ, уровни которого при обострении ХОБЛ возрастают. СРБ может увеличивать воспалительный каскад, усиливая продукцию провоспалительных цитокинов, в том числе и IL-8 и TNF- α периферическими мононуклеарными клетками и альвеолярными макрофагами, активируя систему комплемента, стимулируя захват липопротеидов низкой плотности макрофагами, а также усиливая адгезию лейкоцитов сосудистым эндотелием (Verma S., 2002). При обострении ХОБЛ уровень СРБ увеличивается в 2,5–3 раза (Garcia-Rio F., 2010). Значит, каждое обострение ассоциировано с повышенным риском развития кардиоваскулярных событий. Таким образом, принято считать, что большая часть кардиоваскулярных событий случается именно на этапах обострения ХОБЛ (Hurst J. R., 2006). Тем не менее, имеются данные, что на фоне активной терапии, при стихании обострения ХОБЛ, сохраняется высокий уровень СРБ (Мостовая Ю. М., 2011, Бачинский О.Н., 2011). По данным Perera W. R. et al., (2007) высокий уровень СРБ в течение 14 дней после обострения является доказанным предиктором повторных обострений и значительно ухудшает течение и прогноз заболевания легких, а также формирует и высокие риски сердечно-сосудистых событий. Исходя из этих данных, можно предположить, что противовоспалительная терапия при ХОБЛ не должна снижаться при наступлении ремиссии и регрессе основной симптоматики, так как системное воспаление сохраняется на высоком уровне.

Интересен факт, что в крови пациентов с ХОБЛ обнаруживают повышенные концентрации фибриногена (Groenewegen K. H., 2008), атриального (тип А) и мозгового (тип В) натрийуретического пептида (Inoue Y., 2009), а также Т-тропонина (Brekke P. H., 2009). Системная воспалительная реакция невозможна без вовлечения внутрисосудистых нейтрофилов, системы гемостаза и комплемента, а также стромальных клеток периваскулярной соединительной ткани. Фибриноген является острофазовым белком и маркером системного воспаления, а потому играет

важнейшую роль в патогенезе и прогрессировании любых заболеваний воспалительной природы и в том числе ХОБЛ. В литературе описано значительное нарастание концентрации фибриногена в сыворотке крови при обострении ХОБЛ, что рассматривается как высокий риск тромботических событий как у коморбидных сосудистых пациентов, так и у больных ХОБЛ. В связи с этим, повышение концентрации фибриногена в плазме крови рассматривается как независимый предиктор декомпенсации сердечно-сосудистых заболеваний (Gong H. J., 2003) и один из ключевых факторов, учитываемых при стратификации тяжести прогноза больных ХОБЛ (Valvi D., 2012).

В связи с повышенным риском тромбообразования при обострении ХОБЛ, GOLD 2014 рекомендует проводить профилактику тромбозов глубоких вен (механические устройства, антикоагулянты) при обездвиженности, полицитемии или дегидратации пациентов независимо от наличия тромбозов в анамнезе. Таким образом, с позиций системного воспаления высокий процент тромботических осложнений при ХОБЛ может быть объяснен выраженным повышением сывороточного фибриногена как при стабильном течении ХОБЛ, так и при его обострении (Wedzicha J. A., 2000). Наиболее гетерогенной группой в отношении тромботических исходов ХОБЛ являются пожилые больные, у которых высокое содержание фибриногена в крови создает благоприятные условия как для гиперкоагуляции, так и для организации фибриногена в легких. Однако, процесс коллагенообразования может развиваться только на стабилизированном фибрине, повышенное образование которого при ХОБЛ объясняется активацией контактных факторов свертывания крови.

Наибольший интерес для понимания патогенеза воспаления и коморбидности при ХОБЛ на сегодняшний день представляет система цитокинов. Среди многочисленного семейства цитокинов выделяют цитокины с провоспалительным действием. При контакте иммунокомпетентных клеток с бактериальными, вирусными, паразитарными и другими агентами, вызывающими воспаление, провоспалительные цитокины активируют гранулоциты, макрофаги, эндотелиальные клетки,

способствуют развитию широкого спектра других биологических эффектов. Иначе говоря, они играют важную роль в развитии как врожденного, так и приобретенного иммунитета против различных инфекционных агентов. Основная часть провоспалительных цитокинов при ХОБЛ продуцируется нейтрофилами, активированными лимфоцитами, эндотелиальными и гладкомышечными клетками. Принято, что в норме провоспалительные цитокины не должны находиться в циркуляции, однако в ряде случаев они могут появляться, свидетельствуя о вялотекущих скрытых воспалительных процессах, а также иммунопатологических состояниях. TNF- α обладает широким спектром эффектов. Благодаря TNF-опосредованной индукции генов факторов роста, цитокинов, факторов транскрипции, рецепторов, медиаторов и белков острой фазы воспаления, пирогенов, он вовлечен в индукцию кахексии. Повышенная активность нейрогуморальной системы стимулирует выработку цитокинов, обладающих провоспалительным действием, что определяет развитие патологических изменений. Для оценки цитокинового статуса исследуют продукцию цитокинов клетками, а также их уровень в сыворотке или плазме, который отражает текущее состояние иммунной системы. Однако при этом необходимо четко знать референтные уровни цитокинов, свойственные здоровым людям. На сегодняшний день приняты следующие референтные значения для цитокинов сыворотки крови: TNF- α (0-10 пг/мл), IL-8 (0-10 пг/мл), γ -IFN (0-80 пг/мл), IL-10 (не менее 20 пг/мл) (Терских В.А., 2003, Тутуз А.Р., 2003, Зайцева Г.А., 2011, Razavi N.L., 2009).

Известно, что уровень некоторых циркулирующих в крови цитокинов и острофазных белков у пациентов ХОБЛ выше нормы. Ряд работ показывает, что у пациентов с ХОБЛ на стадии обострения значительно выражен цитокиновый дисбаланс, прежде всего, за счет повышения уровня TNF- α и IL-8. Например, в работе Блом Н.Э. (2006) выявлено значительное повышение уровня этих цитокинов в сыворотке крови пациентов ХОБЛ по сравнению со здоровыми людьми. Также, выполнен анализ в зависимости от степени тяжести ХОБЛ. Диагностически значимый (>10 пг/мл) подъем уровня цитокинов у большинства больных отмечается

только во II стадии. Уровень противовоспалительного IL-4 на начальных стадиях заболевания является наиболее высоким в отличие от IL-8 и TNF- α , у которых выявлены пограничные значения у больных с клиническими проявлениями I стадии заболевания, при дальнейшем достоверном их нарастании у больных II стадии ХОБЛ. При переходе ХОБЛ от II к III–IV стадии установлены достоверные различия по уровню TNF- α . Сравнение больных I и III–IV стадии ХОБЛ показало достоверное различие уровня всех изучаемых цитокинов ($p < 0,05$). Так, если содержание IL-4 снижалось с нарастанием тяжести течения, то IL-8 и TNF- α повышался.

В работе Каразей Е.А. (2007) выполнен сравнительный анализ уровня IL-8 и TNF- α у пациентов с клиническими проявлениями бронхита более 3 месяцев (без бронхообструкции), у пациентов ХОБЛ и с таковым у здоровых людей. Уровень IL-8 и TNF- α у больных ХОБЛ был в 4 раза выше, по сравнению со здоровыми людьми, и, более чем в 2 раза выше, чем таковой у больных без бронхообструкции. Что может также свидетельствовать о патогенетической взаимосвязи цитокинов, бронхообструкции и системного воспаления при ХОБЛ.

Существует и противоположное мнение, касающееся IL-8. Так Е. А. Варюшина (1998) описала уровни TNF- α и IL-8 в сыворотке крови и БАЛЖ больных с ХОБЛ. В БАЛЖ у таких пациентов были выявлены высокие концентрации указанных цитокинов, а в сыворотке крови у этих больных определялось менее значимое нарастание концентрации только TNF- α . Кроме того, в исследовании, проведенном отечественными авторами, также получены данные о преимущественно локальном действии IL-8. Авторы предполагают, что этот цитокин практически не попадает в системную циркуляцию и действует локально. Исследователи отмечают, что происходит значительное увеличение концентрации IL-8 в БАЛЖ у таких пациентов, а в сыворотке крови концентрация данного провоспалительного цитокина практически не отличается от нормальных значений (Панёва М. А., Совадкин В. И., Соколова Т. Ф., 2008, Астафьев А. В., 2009). Таким образом, одну из важных позиций в инициации местных воспалительных реакций у больных ХОБЛ занимают TNF- α , IL-8, роль этих цитокинов на системном уровне требует

дальнейшего изучения (Блом Н.Э., 2006, Карозей Е.А., 2008, Панева М.А., 2008, Barnes P.J., 2008, Chung K.F., 2008). Однако, целесообразно дальнейшее изучение других компонентов цитокинового звена, менее изученных при ХОБЛ, таких, как γ -IFN, IL-10, для уточнения их функциональной роли в механизмах прогрессирования, системных проявлений и бронхообструктивных нарушений (Сметнева Н.С., 2013).

Имеющиеся данные о роли γ -IFN не однозначны, интересно его дальнейшее изучение. В работе А.Ю. Акпаровой (2010) исследован уровень γ -IFN при ХОБЛ и БА в сыворотке крови. Выявлено снижение его уровня при обоих заболеваниях, что рассматривается, возможно, как проявление угнетения клеточно-опосредованного иммунного ответа на фоне тяжелого течения и обострения дыхательной патологии. Обратные результаты описаны в работе Кубышевой Н.И. (2012). Выявлено значительное повышение уровня γ -IFN в системном кровотоке у пациентов с ХОБЛ по сравнению со здоровыми людьми, нарастание динамики с утяжелением ХОБЛ. Также показаны достоверные корреляционные взаимосвязи уровня этого цитокина с показателями бронхообструкции, что позволило автору говорить о роли данного цитокина в патогенезе и прогрессировании ХОБЛ.

1.5.2. Взаимосвязь воспаления в бронхах и системного воспаления при ХОБЛ

По современным представлениям при ХОБЛ наблюдается развитие системных воспалительных реакций. Изучаемыми остаются истоки наблюдаемого при ХОБЛ системного воспаления. Чаще других в литературе упоминается гипотеза о его «перетекании» (spillover) из легких. В работах Hurst J.R. et al (2008) и Donaldson G.C. et al., (2006) показана прямая достоверная корреляционная связь между степенью респираторного и системного воспаления при обострении ХОБЛ. Не исключено также, что системное воспаление возникает в результате опосредованного действия сигаретного дыма на другие ткани, в частности, эндотелий сосудов.

Следует отметить, что существует предположение, что системное воспаление при ИБС, ожирении, провоцирует повышение уровня провоспалительных цитокинов в легких (Durme Y.M., et al 2009).

Дискутабельным остается вопрос: формируются ли локальное воспаление в бронхах и системное воспаление параллельно, или же эти процессы протекают независимо друг от друга. За механизмы формирования воспаления во многом ответственна система цитокинов, прежде всего TNF- α и IL-8 (Чучалин А.Г. 2008, GOLD, 2011, Barenjee D., 2004).

В работе He Z, Chen Y., (2010) показана высокая активность воспаления в бронхах с повышением уровней провоспалительных цитокинов, которое имело положительные корреляции с уровнем цитокинов сыворотки крови. Эти данные могут указывать на то, что бронхиальное воспаление возникает раньше системного.

1.6. Системные эффекты ХОБЛ. Особенности липидного спектра у пациентов с ХОБЛ

На сегодняшний день признано, что персистирующее воспаление в бронхолегочной системе, возникающее в результате активации иммунных механизмов и усиления секреции эндогенных провоспалительных факторов, является одним из главных патогенетических механизмов развития ХОБЛ (Суркова Е. А., 2010, Кузубова Н. А., 2009, Сесь Т. П., 2010, Тотолян А. А., 2010). Отличительной чертой воспаления при ХОБЛ является системный характер. Одна из ведущих ролей в развитии системных проявлений отводится провоспалительным цитокинам. На сегодняшний день, атеросклероз и сердечно-сосудистые заболевания, потеря веса, остеопороз считаются основными внелегочными проявлениями, связанными с наличием хронического системного воспаления при ХОБЛ (Миллотина О.В., 2009, Бродская Т.А. и соавт., 2009, P.J. Barnes B., 2009, Л.А. Шпагина и соавт., 2010, Price D.B., 2010, Jones R.C., 2011). Предположительно, причиной систематизации воспаления у данной категории больных является барьерная несостоятельность

очага воспаления и выход воспалительных факторов в системный кровоток, появляющаяся в результате многолетнего повреждающего воздействия на бронхи и легкие экзогенных агентов и, в частности, табачного дыма. Предполагается также, что дисбаланс в системе противовоспалительных цитокинов способствует поддержанию системных проявлений при ХОБЛ.

Учитывая современное понимание общности патогенетических механизмов системного воспаления при ХОБЛ и атерогенеза, изучение показателей липидограммы является весьма интересным и актуальным, как с теоретической точки зрения, но также и с учетом возможности медикаментозной коррекции. На сегодняшний день атеросклероз рассматривается как системный воспалительный процесс, на начальных этапах которого («стадия жировых полосок») в стенке сосуда определяются макрофаги, моноциты, Т-лимфоциты, и в дальнейшем, в патогенез включается система воспалительных цитокинов (Napolì C., 1997). В основе атерогенеза лежит эндотелиальная дисфункция и свободнорадикальное окисление, возможными причинами которого могут быть курение, гипертония, сахарный диабет, генетические изменения, микроорганизмы. При воздействии повреждающего фактора свойства эндотелия меняются, увеличивается его проницаемость, адгезивные способности к лейкоцитам и тромбоцитам. В работах, посвященных изучению патогенеза эндотелиальной дисфункции при ИБС и атеросклерозе, была установлена роль $\text{TNF-}\alpha$, γ -IFN, их взаимосвязь с дислипидотеинемией (Геннадик И.Г., 2005, Кушкова Д.Х., 2009). Исследователи показали взаимосвязь повышения провоспалительных цитокинов $\text{TNF-}\alpha$, γ -IFN с особенностями клинического течения ИБС, метаболического синдрома, повышенным уровнем холестерина и ЛПНП сыворотки крови. Авторами предложено рассматривать $\text{TNF-}\alpha$ как маркер тяжести атеросклеротического поражения сосудов, риска тромботических осложнений. Работы, посвященные изучению липидограммы во взаимосвязи с провоспалительными цитокинами при ХОБЛ, в доступной литературе встречаются реже. В работе Поповой Т.Н. (2009) показано, что у пациентов с ХОБЛ наблюдаются более выраженные отклонения в липидограмме и углеводном обмене по сравнению со здоровыми людьми. В работе Герасимовой Е.Б. (2014) также выяв-

лены отклонения в липидограмме у пациентов с ХОБЛ в виде повышения уровня холестерина, к/а, ЛПНП. Показаны отрицательные корреляционные взаимосвязи уровня ЛПНП с ОФВ1: чем выше содержание ЛПНП, тем хуже показатели функции внешнего дыхания.

Интересным с точки зрения расширения представлений о патогенезе ХОБЛ представляется изучение показателей липидограммы с учетом степени тяжести заболевания. Литературные сведения о жировом обмене при ХОБЛ не однозначны. Например, есть исследования, которые описывают значительное снижение общей жировой массы, холестерина с нарастанием степени тяжести ХОБЛ и уровня TNF- α (Угай Л.Г., 2012). Автор связывает этот факт с увеличением потребления холестерина для восполнения дефицита сурфактанта и других фосфолипидов, входящих в состав клеточных мембран эпителиальных клеток дыхательной системы.

В работе Bon J.M. (2010) описаны результаты корреляционного анализа уровня цитокинов TNF- α и γ - IFN с уровнем холестерина, ЛПНП и триглицеридов сыворотки крови у пациентов с ХОБЛ. Выявленные положительные связи автор объясняет с точки зрения системных эффектов воспаления при ХОБЛ, а именно — дислипидотеинемии, усиливающейся с возрастанием уровня провоспалительных цитокинов.

Таким образом, дальнейшее изучение липидограммы, влияния системного воспаления на показатели липидного спектра перспективно с точки зрения понимания патогенеза и подхода к терапии как сердечно - сосудистой патологии, так и ХОБЛ. Следует отметить: в ряде исследований было отмечено, что эффекты статинов - противовоспалительный, иммуномодулирующий, антиоксидантный — оказывают воздействие на состояние сосудистой стенки, и также влияют на течение заболеваний бронхолегочной системы (Keddissi J. I., 2007, Eric M., 2009).

1.7. Сочетанная патология ХОБЛ и ИБС, общие механизмы патогенеза

В современной литературе сочетание ХОБЛ и ИБС рассматриваются как с позиции простого сочетания болезней вследствие влияния общих факторов риска (курения, урбанизации, низкой физической активности, старения популяции, генетической предрасположенности, хронической инфекции), так и с точки зрения формирования ИБС при ХОБЛ как результата системного воспаления (Авдеев С.Н., 2008, Багишева Н.В., 2009, Косарев В.В., 2010, Gardio-Rigo F., 2010, Амиджанова Х. Г., 2011 Maskay J., 2011).

Предполагается, что усиление локального воспаления в бронхах, легочной паренхиме и сосудах оказывает системное воздействие и способствует не только прогрессированию ХОБЛ, но и развитию атеросклероза и сердечной патологии (Милютин О.В. и соавт., 2009, Бродская Т.А. и соавт., 2009, Barnes P.J., 2009, Шпагина Л.А. и соавт. 2010, Price D.B., 2010, Jones R.C., 2011). В свою очередь, описаны общие механизмы патогенеза, такие как гипоксемия, эндотелиальная дисфункция, оксидативный стресс, цитокиновый дисбаланс, что позволяет рассматривать эти заболевания как параллельно формирующиеся (Григорьева Н.Ю. и соавт., 2009, Бродская Т.А., 2009, Thakur N. et al., 2010, Макарова М.А., Авдеев С.Н., 2011, Соодаева С.К., 2012). Согласно современным представлениям, одним из ключевых факторов возникновения и прогрессировании ХОБЛ, а также повреждения сосудистой стенки при атеросклерозе признано нарушение функционирования клеточного звена иммунитета, фагоцитарной и цитокиновой систем (Barcelly B. et al., 2008, Воронкова О.О., 2009, Антошок М.В., Хмелева Е.В., 2009, Лисаченко Г.В., и соавт., 2010, Amany R. et al., 2010, Некрасов А.А., 2011). Однако эти исследования преимущественно касаются изолированного течения ХОБЛ и ИБС, в то время как при сочетанной патологии они носят фрагментарный характер и не позволяют представить системное представление о характере иммунных нарушений и их связи с клиническими проявлениями коморбидного заболевания.

В то же время, встречается мнение, что ХОБЛ возможно рассматривать как независимый фактор риска ИБС, наряду с курением, дислипидемией, возрастом (Schroeder E.B., 2003, Sin D.D., 2005). В ряде работ показано, что снижение объема форсированного выдоха за первую секунду увеличивает риск ИБС, инсульта,

внезапной смерти в 2-3 раза независимо от наличия других факторов риска (Schroeder E.B., 2003, Truelsen T., 2001).

Известно, что при ХОБЛ складываются предрасполагающие условия для повышения ригидности сосудистой стенки. Это, согласно современным представлениям, также является независимым предиктором общей и сердечно-сосудистой смертности (Орлова А.Я., 2010, Собко Е.А., 2011, Кароли Н.А., Ребров А.П., 2012, Оттева Э.Н., 2012, Shirai K. et al., 2011, Horinaka S. et al., 2011).

Также, в литературе встречается мнение, что у больных ХОБЛ атеросклероз сосудов большого круга развивается редко. В работе М.Н. Бережницкого и соавт. (1997) при анализе историй болезни 60 умерших больных ХОБЛ показаны признаки атеросклероза коронарных артерий лишь у 13 (21,7%).

На сегодняшний день, актуальными становятся данные об особенностях сердечного ремоделирования при ХОБЛ, сочетанной с ИБС. Эти сведения разноречивы и дискуссионны. В традиционном понимании, при ХОБЛ развивается легочная гипертензия (ЛГ), которая рассматривается как основная причина поражения правых отделов сердца (Батыралиев Т.А., 2006). С другой стороны, для большинства больных ХОБЛ характерно легкое, реже - умеренное повышение среднего давления в ЛА (СрДЛА), также неизвестна точная распространенность ЛГ (Авдеев С.Н., 2009). К тому же формирование легочного сердца и СН может происходить и при отсутствии ЛГ (Преображенский Д.В. с соавт., 2009). Трудно объяснить и поражение левых отделов сердца при ХОБЛ (Rutten F.H., 2005, Malerba M., 2011).

Для ИБС одним из ведущих механизмов ремоделирования является системное воспаление при участии дисфункции эндотелия (ДЭ). Однако подобные процессы всегда имеют место и при ХОБЛ. Но если их вклад в прогрессирование ИБС доказан и хорошо изучен, то при ХОБЛ данные о нем ограничены, а при сочетанной патологии - единичны (Vanfleteren L.E., 2011).

Обострения ХОБЛ сопровождаются развитием дисфункции ЛЖ и приводят к появлению клиники сердечной недостаточности в 26%. В свою очередь роль дисфункции ЛЖ в прогрессировании ХОБЛ является предметом активного изучения

в настоящее время (Шаповалова Т.Г., 2009). В ряде работ указывается, что при ХОБЛ левые отделы сердца практически не вовлекаются в патологический процесс и не претерпевают значимых изменений. В других есть указания на развитие диастолических нарушений ЛЖ (Соловьев О.В., 2007, Клестер Е.Б., 2009, Горелик И.Л., и соавт., 2010, Григорьева Н.Ю., Шойхет Я.Н., 2010, Сумин А.М., Архипова О.Г., 2012). В свою очередь, проблема недостаточности правых отделов сердца становится все более актуальной, так как стремительно растет количество больных хроническими обструктивными заболеваниями легких, причиной инвалидизации и смертности которых, является хроническое легочное сердце (ХЛС) (Болдина М.В., 2014).

В работе Волковой Н.Н. (2007) исследованы особенности ремоделирования миокарда у пациентов ХОБЛ. Показано, что дилатация правого предсердия чаще наблюдается у мужчин и отчетливо ассоциирована у них с курением. Интересна и малоизучена проблема сравнительной оценки нарушений функционального состояния миокарда при ХОБЛ, с учетом современной классификации тяжести течения. Из этого вытекает проблема ранней диагностики ИБС у больных ХОБЛ, которая затруднена из-за схожести ряда симптомов (дискомфорт в грудной клетке, затруднения дыхания) (Чучалин А.Г., 2008, Лазебник Л.Б., 2008, Бакшеев В.И., 2010, Айсанов З.Р., 2011).

Совместное течение ХОБЛ и ишемической болезни сердца, несомненно,отягощает друг друга. Гипоксия, развивающаяся при хронической бронхообструкции в условиях недостаточной оксигенации, способствует еще большему повышению потребности миокарда в кислороде и дальнейшему ухудшению микроциркуляции. Кроме того, прогрессирование гипоксии приводит к повышению порога болевой чувствительности и формированию безболевой ишемии миокарда, аналогичной таковой у пациентов, страдающих сахарным диабетом (СД). Однако при поиске общих механизмов патогенеза ХОБЛ и ИБС не следует забывать о системном воспалении. Высокая концентрация различных системных маркеров воспаления, среди которых СРБ, IL-8, TNF- α , ассоциирована с усугублением атеросклероза и развитием его осложнений (Lind L., 2003). В связи с этим они считают-

ся независимыми факторами риска кардиоваскулярной патологии в целом и острого коронарного синдрома (ОКС) в частности (Blake G.J., 2003).

1.8. Терапия ХОБЛ, а также сочетанной патологии ХОБЛ и ИБС с учетом современных представлений об особенностях локального и системного воспаления

На сегодняшний день особую важность приобретают вопросы применения лекарственных средств, для решения которых необходимо понимание патогенетических основ воспаления и коморбидности в кардиореспираторной системе. Как свидетельствуют результаты клинических исследований, на сегодняшний день ни одно из лекарств при ХОБЛ в долгосрочной перспективе не позволяет предупредить снижение функции легких (GOLD 2014).

Согласно современным руководствам, терапия ИГКС рекомендована больным с тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ при наличии частых обострений. Терапия ИГКС добавляется к длительно действующим бронходилататорам.

Ведущая роль системного воспаления в патогенезе ХОБЛ и ряда его проявлений диктует необходимость использования противовоспалительной терапии. В немногочисленных исследованиях данные о том, что ингаляционные ГКС способны уменьшать выраженность не только локального, но и системного воспаления при ХОБЛ не однозначны. В работе Spenser S., (2004) показано положительное влияние ИГКС на симптоматику заболевания, функцию легких, качество жизни у пациентов с ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения в фазу ремиссии. Также, показана связь снижения активности локального и системного воспаления при ХОБЛ с назначением ИГКС (Sin D., 2004). В то же время, ряд исследователей не получили однозначных подтверждений влияния ИГКС на системное воспаление при ХОБЛ (Celli B.R., 2008, Decramer M., 2009). В работе Кузубовой Н. А. (2009) впервые установлено, что кортикостероиды, взаимодействуя с эфферентными С-волоками на ранних стадиях формирования ХОБЛ, оказывают дилатационное действие на бронхи; на поздних стадиях, напротив, вызывают бронхоконстрикторный

эффект. Инактивация рецепторов С-волокон является одним из механизмов рефрактерности к кортикостероидам при ХОБЛ.

Немногочисленны исследования, показывающие, как базисная терапия ХОБЛ влияет на динамику провоспалительных цитокинов. В исследовании Malo O., Sauleda J. и др. (2001) были описаны изменения, происходящих в системе взаимодействия некоторых провоспалительных цитокинов, циркулирующих в крови во время обострения заболевания у больных ХОБЛ тяжелого течения и оценка потенциального эффекта проводимой кортикостероидной терапии. Исследователи определяли уровень TNF- α , IL-6 и IL-8 сыворотки крови и СРБ у 10 больных с ХОБЛ тяжелого течения в первые 24 часа госпитализации и спустя 2 месяца. По результатам не было статистически значимого изменения исследованных показателей ни во время улучшения течения заболевания (несмотря на кортикостероидную терапию), ни спустя 2 месяца. Таким образом, полученные результаты продемонстрировали наличие системного воспаления во время обострения ХОБЛ, которое практически не изменилось даже под действием внутривенного введения кортикостероидов. Таким образом, на сегодняшний день, основными препаратами в лечении стабильной ХОБЛ, согласно GOLD 2014, являются бронхолитики, не обладающие прямым противовоспалительным действием. Влияние ГКС на бронхиальное и системное воспаление при ХОБЛ неоднозначно, и их роль в терапии ХОБЛ ограничена. Появляющиеся данные о влиянии ГКС на прогрессирование ХОБЛ с учетом клинических показателей состояния пациента, показателей функции внешнего дыхания и уровней биомаркеров, позволяют говорить о перспективности изучения динамики цитокинов на локальном и системном уровне (Кочеткова Е. А., 2003, Barnes P. J., 2010).

Немалый интерес с точки зрения патогенетического подхода к терапии представляет сочетанная патология ХОБЛ и ИБС. В настоящий момент нет определенных данных о том, что ХОБЛ следует лечить иначе при наличии ИБС (Tashkin D.P., 2008, Calverley P.M., 2010). Тем не менее, имеются сведения, что применение ингаляционных кортикостероидов при ХОБЛ сопровождалось снижением уровня СРБ и ассоциировалось с 20 % снижением риска смерти от сердечно-

сосудистых заболеваний (Lee T.A. et al., 2008), что позволяет обсуждать назначение ингаляционных глюкокортикостероидов с учетом коморбидной патологии. Оценка эффективности противовоспалительной и бронхолитической терапии при разных степенях тяжести ХОБЛ, особенности влияния на течение сочетанной патологии с точки зрения активности воспалительного процесса, является весьма интересным и актуальным.

Перспективной является возможность применения для патогенетической терапии данных пациентов препаратов группы статинов с учетом их способности влиять на системное воспаление. В единичных исследованиях продемонстрировано, что терапия статинами ассоциируется с улучшением выживаемости при ХОБЛ (Paraskevas K.I. et al., 2007, Soyseth V. et. al., 2007, Yanda S. et al., 2009). Однако, сведений о изучении влияния статинов на системное воспаление при коморбидном течении ХОБЛ и ИБС мало.

Таким образом, данные литературы убедительно свидетельствуют о том, что сочетание ХОБЛ и ИБС имеют высокую распространенность (Куликова В.П., 2004, Багишева Н.В., 2009, Косарев В.В., 2010, Maskay J., 2011), однако, основные причины, механизмы возникновения и взаимоотношения данной патологии, клинико-функциональные особенности течения, исходы, диагностические и лечебные подходы требуют дальнейшего изучения.

ГЛАВА II. Результаты собственного исследования

2.1. Цитологический состав мокроты и смывов из бронхов у пациентов ХОБЛ в фазу затихающего обострения

Анализ клеточного состава мокроты и смывов из бронхов у больных ХОБЛ в период затихающего обострения показал следующие результаты. Общее количество клеток в 1 мл мокроты у больных ХОБЛ определялось в среднем на уровне $20,06 \pm 0,83 \times 10^7$ клеток в 1 мл, в смывах из бронхов $20,60 \pm 0,03 \times 10^7$ клеток в 1 мл. Достоверных отличий в процентном содержании клеточных элементов в мокроте и смывах из бронхов не выявлено (Таблица 2).

Таблица 2. Клеточный состав мокроты и смывов из бронхов у больных ХОБЛ в период затихающего обострения ($M \pm m$).

Показатели %	Мокрота	Смывы из бронхов
Макрофаги	21,48±1,19	22,02±1,55
Нейтрофилы	50,82±1,69	47,92±2,10
Эозинофилы	10,75±0,58	8,92±0,69
Лимфоциты	9,89±0,35	8,74±0,48

2.2. Клеточный состав мокроты и смывов из бронхов у пациентов с ХОБЛ в фазе затихающего обострения в зависимости от степени тяжести

По результатам исследования выявлено, что в исследованных биологических жидкостях при легком и среднетяжелом течении ХОБЛ отмечается макрофагальная реакция. Уровень макрофагов в мокроте при ХОБЛ легкой степени тяжести ($23,72 \pm 2,54\%$) был достоверно выше, чем при тяжелой степени тяжести ($17,25 \pm 1,67\%$, $p < 0,05$). В смывах из бронхов уровень макрофагов при легкой степени тяжести ХОБЛ был также достоверно выше ($26,63 \pm 2,42\%$), чем при крайне тяжелой ХОБЛ ($17,2 \pm 1,81\%$, $p < 0,05$) (Таблица 3). Обратное соотношение выявлено по уровню нейтрофилов. С утяжелением течения ХОБЛ нарастало количество нейтрофилов в мокроте и бронхиальном смыве. В мокроте уровень нейтрофилов при ХОБЛ легкой степени тяжести ($40,56 \pm 3,34\%$) был достоверно ниже такового при крайне тяжелом течении ХОБЛ ($51,36 \pm 3,30\%$, $p < 0,05$). Аналогичная картина наблюдалась в смывах из бронхов с достоверно более высоким уровнем нейтро-

филов у больных крайне тяжелым течением ХОБЛ ($40,8 \pm 4,58\%$) по сравнению с больными легкой степени тяжести ХОБЛ ($29,63 \pm 2,83\%$, $p < 0,05$). Процентное содержание лимфоцитов и эозинофилов сохранялось на высоком уровне, без достоверных отличий ($p \geq 0,05$) в зависимости от степени тяжести в мокроте и смывах из бронхов (Таблица 3).

Таблица 3. Клеточный состав мокроты и смывов из бронхов больных ХОБЛ различной степени тяжести (%).

	Легкое течение (n=27)	Средняя степень тяжести (n=27)	Тяжелое течение (n=33)	Крайне тяжелое течение (n=25)
МФ мокрота	$23,72^{*} \pm 2,54$	$24,17 \pm 2,75$	$17,25 \pm 1,67$	$17,16 \pm 2,68$
МФ смыв	$26,63^{**} \pm 2,42$	$27,3 \pm 3,12$	$21,53 \pm 2,87$	$17,2 \pm 1,81$
НФ мокрота	$40,56^{*} \pm 3,34$	$49,91 \pm 3,93$	$51,29 \pm 2,98$	$51,36 \pm 3,30$
НФ смыв	$29,63^{*}(**) \pm 2,83$	$39,9 \pm 5,40$	$40,29 \pm 3,90$	$40,8 \pm 4,58$
ЛФ мокрота	$10,2 \pm 0,73$	$10,48 \pm 0,69$	$10,11 \pm 0,79$	$9,64 \pm 0,74$
ЛФ смыв	$7,25 \pm 0,81$	$10,6 \pm 1,18$	$8,76 \pm 0,80$	$8,2 \pm 0,85$
ЭО мокрота	$10,56 \pm 2,87$	$10,52 \pm 1,29$	$11,79 \pm 2,02$	$12,52 \pm 2,94$

ЭО смыв	8,0±1,06	7,3±1,27	10,65± 1,05	9,1±1,4
---------	----------	----------	-------------	---------

* $p < 0,05$ достоверность различий с тяжелым течением ХОБЛ

** $p < 0,05$ достоверность различий с крайне тяжелым течением ХОБЛ

Проведенный нами корреляционный анализ между изученными показателями мокроты (содержание клеточных элементов) и клинико-функциональными параметрами у больных с ХОБЛ выявил достоверные положительные связи между содержанием нейтрофилов (%) и выраженностью одышки в баллах ($r=0,47$, $p<0,01$), и кашля в баллах ($r=0,43$, $p<0,01$). То есть, нейтрофильное воспаление имело прямую взаимосвязь с тяжестью клинических проявлений при ХОБЛ.

Также, выявлены отрицательные корреляционные связи между уровнем нейтрофилов мокроты (%) с показателями ОФВ1 % ($r=-0,45$, $p<0,01$), ПОС выдоха % ($r=-0,37$, $p<0,01$), МОС 25 % ($r=-0,39$, $p<0,01$), МОС 75% ($r=-0,41$, $p<0,01$). Эти данные характеризуют прямую взаимосвязь нейтрофильного воспаления с тяжестью бронхообструкции.

Отрицательные корреляционные связи были выявлены между процентным содержанием нейтрофилов и процентным содержанием макрофагов в мокроте ($r=-0,66$, $p<0,001$), с увеличением количества нейтрофилов в мокроте снижался уровень макрофагов.

2.3. Влияние курения на клеточный состав мокроты и смывов из бронхов у пациентов с ХОБЛ

Как видно из таблицы 4, процентное содержание макрофагов в мокроте у курящих больных ХОБЛ оказалось достоверно ниже ($p < 0,05$) соответствующих значений у некурящих пациентов с ХОБЛ ($19,81 \pm 1,33$ % и $28,15 \pm 3,09$ % соответственно). Отмечена тенденция к повышению уровня нейтрофилов в мокроте у курящих пациентов до $54,86 \pm 1,83$ %.

Процентное содержание эозинофилов у курящих и некурящих пациентов ХОБЛ не имело достоверных отличий ($p \geq 0,05$). У курящих пациентов с ХОБЛ отмечена тенденция к повышению процентного содержания лимфоцитов до $10,77 \pm 0,38\%$ и бронхиального эпителия до $7,03 \pm 1,03\%$ в мокроте, по сравнению с некурящими пациентами.

Похожая картина наблюдалась при анализе средних значений клеточного состава смывов из бронхов. Выявлена тенденция к повышению процентного содержания нейтрофилов и лимфоцитов у курящих пациентов. Средние уровни макрофагов, эозинофилов и клеточного эпителия были сопоставимы (Таблица 4).

Таблица 4. Средние значения клеточного состава мокроты и смывов из бронхов у пациентов с ХОБЛ в зависимости от курения

Показатели	мокрота		Смывы из бронхов	
	Курящие (n=96)	Некурящие (n=29)	Курящие (n=96)	Некурящие (n=29)
Кол-во клеток в 1 мл мокроты ($\times 10^6/\text{мл}$)	$20,3 \pm 0,13$	$20,09 \pm 0,06$	$20,08 \pm 0,02$	$21,03 \pm 0,12$
Макрофаги %	$16,81 \pm 1,33^*$	$26,15 \pm 3,09$	$20,84 \pm 1,67$	$22,0 \pm 2,36$
Нейтрофилы %	$54,86 \pm 1,83$	$46,20 \pm 5,08$	$47,09 \pm 2,31$	$38,64 \pm 3,18$
Эозинофилы %	$10,29 \pm 1,69$	$10,56 \pm 0,98$	$8,5 \pm 0,79$	$10,55 \pm 1,34$
Лимфоциты %	$10,77 \pm 0,38$	$7,6 \pm 0,84$	$9,93 \pm 0,52$	$7,0 \pm 1,18$

Бронхиальный эпителий %	10,19 ±0,91	8,53±1,74	7,03±1,03	5,12±1,56
----------------------------	-------------	-----------	-----------	-----------

* $p < 0,05$ достоверность различий с группой некурящих пациентов с ХОБЛ

Выявлены положительные корреляционные связи между количеством пачка/лет и процентным содержанием нейтрофилов в мокроте и ($r = 0,46$, $p < 0,001$), также пачка/лет и процентным содержанием лимфоцитов ($r = 0,48$, $p < 0,005$). То есть, выраженность нейтрофильного воспаления и уровня лимфоцитов напрямую зависела от стажа курения.

2.4. Цитокиновый профиль бронхоальвеолярного секрета у пациентов с ХОБЛ в фазе затихающего обострения в зависимости от степени тяжести

При анализе концентрации изучаемых цитокинов в мокроте и смывах из бронхов были выявлены более высокие значения уровня IL-8 в обеих биологических жидкостях при легкой и средней степенях тяжести ХОБЛ. В мокроте средняя концентрация IL-8 при легкой степени тяжести ХОБЛ ($1806,36 \pm 135,29$ пг/мл) была достоверно выше ($p < 0,05$), чем при тяжелом течении ХОБЛ ($1075,13 \pm 19,67$ пг/мл), а уровень IL-8 при средней степени тяжести ($2114,36 \pm 96,75$ пг/мл) был достоверно выше уровня IL-8 при тяжелом и крайне тяжелом течении ХОБЛ ($1229,65 \pm 27,68$ пг/мл, $p < 0,05$) (Таблица 5).

При изучении уровня TNF- α в мокроте и смывах из бронхов также выявлены высокие значения данного цитокина во всех исследуемых группах (Таблица 5). Наибольшие значения отмечены при средней степени тяжести ХОБЛ ($24,06 \pm 9,9$ пг/мл в мокроте и $35,7 \pm 1,4$ пг/мл в смыве из бронхов).

При анализе уровня IFN- γ в мокроте и смывах из бронхов в зависимости от степени тяжести выявлено достоверное повышение его уровня в мокроте при крайне тяжелом течении ($36,42 \pm 2,00$ пг/мл) по сравнению с легким ($20,5 \pm 3,85$ пг/мл) и средне тяжелым ($20,21 \pm 3,71$ пг/мл) течением ($p < 0,05$). Схожие результаты получены для смывов из бронхов (Таблица 5).

Для IL-10 выявлено снижение уровня с нарастанием тяжести течения ХОБЛ в мокроте и смывах из бронхов. При легком течении ХОБЛ отмечены повышенные значения этого цитокина ($26,72 \pm 3,48$ пг/мл) по сравнению с крайне тяжелым течением ($16,42 \pm 6,06$ пг/мл) в мокроте, а также, в смывах из бронхов IL-10 достоверно выше ($13,43 \pm 0,20$ пг/мл, $p < 0,05$) уровня при крайне тяжелом течении $0,38 \pm 0,12$ (Таблица 5).

Таблица 5. Уровень IL-8, TNF- α , IFN- γ , IL-10 мокроты и смывов из бронхов больных ХОБЛ различной степени тяжести (пг/мл).

	Легкое течение (n=27)	Средняя степень тяжести (n=27)	Тяжелое течение (n=33)	Крайне тяжелое течение (n=25)
IL-8 мокрота	$1806,39^{*,\pm} 135,29$	$2114,36^{*,**\pm} 96,75$	$1075,13 \pm 19,67$	$1229,65 \pm 27,68$
IL-8 смывы	$146,75 \pm 16,22$	$309,9 \pm 31,14$	$140,02 \pm 19,59$	$209,4 \pm 7,57$
TNF- α мокрота	$9,96 \pm 1,55$	$24,06 \pm 9,90$	$13,64 \pm 3,41$	$15,5 \pm 7,53$
TNF- α смывы	$4,33 \pm 0,97$	$35,7 \pm 1,40$	$15,92 \pm 3,09$	$4,89 \pm 0,30$
IFN- γ мокрота	$20,5 \pm 3,85^{**}$	$20,21 \pm 3,71^{**}$	$21,67 \pm 2,3$	$36,42 \pm 2,00$
IFN- γ смывы	$14,36 \pm 3,82^{**}$	$28,33 \pm 6,83$	$31,54 \pm 5,60$	$38,618 \pm 5,62$
IL -10 мокрота	$26,72 \pm 3,48$	$22,07 \pm 3,21$	$17,48 \pm 7,0$	$16,42 \pm 6,06$
IL -10 смывы	$13,43 \pm 0,20^{*}$	$3,43 \pm 0,62$	$6,7 \pm 0,13$	$0,38 \pm 0,12$

* $p < 0,05$ достоверность различий с тяжелым течением ХОБЛ

** $p < 0,05$ достоверность различий с крайне тяжелым течением ХОБЛ

Следует отметить, что при анализе базисной терапии, которую получали пациенты тяжелой и крайне тяжелой степени ХОБЛ, отмечено, что число больных, получавших ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) и тиотропиум бромид (18 мкг в сутки), было значительно больше в группе с тяжелым и крайне тяжелым течением, по сравнению с пациентами легкой и средней степени тяжести. При легком течении ХОБЛ 8,5% пациентов использовали иГКС, что достоверно ($p < 0,05$) ниже показателей при тяжелом (78%) и крайне тяжелом течении (79,5%). При средне тяжелом течении 11,5% пациентов получали и ГКС, что достоверно ($p < 0,05$) ниже 78% при тяжелом и 79,5% при крайне тяжелом течении. Достоверны ($p < 0,05$) различия уровня IL-8 у пациентов, получающих иГКС базисно ($1841,33 \pm 46,5$ пг/мл) и без терапии иГКС ($2590,63 \pm 86,75$ пг/мл), для TNF- α соответственно $11,75 \pm 3,90$ и $23,54 \pm 7,40$ пг/мл).

Нами обнаружены достоверные положительные корреляционные связи между процентным содержанием нейтрофилов и TNF- α мокроты ($r=0,33$, $p=0,005$), процентным содержанием нейтрофилов и IL-8 мокроты ($r=0,43$, $p=0,05$), процентным содержанием нейтрофилов и IL-8 смывов из бронхов ($r=0,38$, $p=0,026$). Этим показано, что высокая активность провоспалительных цитокинов TNF- α и IL-8 в мокроте и смывах из бронхов взаимосвязана с количеством нейтрофилов в бронхоальвеолярном секрете.

Выявлены достоверные корреляционные связи между уровнем TNF- α и IL-8 мокроты ($r=0,43$, $p=0,008$) и между уровнем TNF- α мокроты и IL-8 смывов ($r=0,4$, $p=0,015$), что указывает на синергизм активности данных провоспалительных цитокинов.

Анализ взаимосвязей уровня цитокинов с показателями функции внешнего дыхания (ФВД) выявил, что у пациентов с более высокими значениями TNF- α мокроты и IL-8 смывов из бронхов регистрируются более низкие показатели

ОФВ1%, ПОС выдоха %. Отрицательные корреляционные связи показаны при оценке TNF- α и ОФВ1 % ($r=-0,46$, $p=0,015$), TNF- α и ПОС выдоха % ($r=-0,39$, $p=0,018$), и IL-8 и ОФВ1 % ($r=-0,45$, $p=0,015$). В свою очередь, получены положительные корреляционные связи противовоспалительного цитокина IL-10 с ПОС выдоха % ($r=0,39$, $p=0,017$), то есть более высокий уровень этого цитокина ассоциирован с меньшими проявлениями бронхообструкции. Выявлены отрицательные корреляционные связи между уровнем IL-8 и IL-10 мокроты ($r=-0,40$, $p=0,008$), то есть с повышением активности воспалительного цитокина IL-8 снижался уровень IL-10.

2.5. Взаимосвязь курения и уровня исследуемых цитокинов IL-8, TNF- α , IFN- γ , IL-10 в бронхоальвеолярном секрете у пациентов с ХОБЛ

При сравнительном анализе уровня TNF- α в мокроте у курящих больных было установлено достоверное повышение его содержания относительно такового у некурящих больных ($22,9 \pm 1,32$ и $6,57 \pm 1,50$) ($p < 0,05$) соответственно. В смывах из бронхов выявлена подобная картина: достоверное повышение уровня TNF- α у курящих пациентов по сравнению с некурящими $20,11 \pm 11,62$ и $3,88 \pm 2,11$ ($p < 0,05$) соответственно.

Сравнительный анализ уровня IL-8 и IFN- γ в мокроте и смывах из бронхов у курящих и некурящих больных позволил говорить о тенденции к увеличению данных показателей у первых.

В то же время, у курящих пациентов отмечено достоверное снижение уровня противовоспалительного цитокина IL-10 в мокроте $8,56 \pm 2,57$ по сравнению с некурящими $23,50 \pm 4,81$ ($p < 0,05$), а также в смывах из бронхов $7,09 \pm 3,55$ и $15,25 \pm 2,85$ соответственно (Таблица 6).

Таблица 6. Уровень цитокинов TNF- α , IL-8, IL-10 в мокроте и смывах из бронхов в зависимости от курения (пг/мл)

Цитокины	Курящие (n=96)	Некурящие (n=29)
TNF- α мокрота	22,9 $\pm$ 1,32*	6,57 $\pm$ 1,50
TNF- α смывы	20,11 $\pm$ 11,62*	3,88 $\pm$ 2,11
IL-8 мокрота	2435,05 $\pm$ 691,75	1756,58 $\pm$ 173,79
IL-8 смывы	399,59 $\pm$ 13,40	289,67 $\pm$ 58,88
IFN- γ мокрота	34,57 $\pm$ 11,4	11,2 $\pm$ 3,39
IFN- γ смывы	44,55 $\pm$ 6,36	8,063 $\pm$ 1,53
IL-10 мокрота	8,56 $\pm$ 2,57*	23,50 $\pm$ 4,81
IL-10 смывы	7,09 $\pm$ 3,55	15,25 $\pm$ 2,85

* $p < 0,05$ достоверность различий с некурящими пациентами с ХОБЛ

При корреляционном анализе выявлены положительные связи между значением пачка/лет и уровнем TNF- α ($r=0,34$, $p=0,005$), что показывает связь уровня провоспалительного цитокина со стажем курения.

При сравнении мужчин и женщин выявлены достоверные отличия ($p < 0,005$) по средним показателям пачка/лет (41,68 $\pm$ 2,002 мужчины, 24,30 $\pm$ 1,64 женщины), и индекса курильщика (235,025 $\pm$ 22,129 мужчины и 165,00 $\pm$ 35,079 женщины). В обеих группах зарегистрированы высокие средние значения в мокроте уровня TNF- α (16,02 $\pm$ 3,55 пг/мл мужчины, 23,61 $\pm$ 5,29 пг/мл женщины), IL-8 (1874,5 $\pm$ 17,43 пг/мл мужчины, 1819,34 $\pm$ 12,78 пг/мл женщины) и IFN- γ (32,69 $\pm$ 11,91 пг/мл и 21,87 $\pm$ 3,5 пг/мл для женщин). Для смывов из бронхов получены сходные результаты. Что же касемо уровня IL-10, то он достоверно ($p < 0,05$) был снижен у мужчин (14,69 $\pm$ 2,15 пг/мл) по сравнению с женщинами (41,086 $\pm$ 3,63 пг/мл).

2.6. Уровень маркеров системного воспаления (СРБ, фибриногена, СОЕ, уровня лейкоцитов, а также цитокинов IL-8, TNF- α , IF- γ , IL-10 в сыворотке крови у пациентов ХОБЛ различной степени тяжести в фазе затихающего обострения

2.6.1. Уровень лейкоцитов, СОЭ, СРБ, фибриногена в сыворотке крови у пациентов ХОБЛ в зависимости от степени тяжести.

Анализ уровня маркеров системного воспаления выявил повышенные значения уровня лейкоцитов, СРБ, фибриногена в исследуемых группах (при сравнении с принятыми референтными лабораторными значениями: лейкоциты крови $4-9 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 2-20 мм/ч, фибриноген 2-4 г/л, СРБ до 5 мг/л) в крови. При крайне тяжелой степени ХОБЛ уровень лейкоцитов крови был достоверно выше ($12,08 \pm 0,9 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,05$) по сравнению с легким течением заболевания ($9,61 \pm 0,12 \times 10^9/\text{л}$). Уровень фибриногена крови был также достоверно выше при тяжелом течении ХОБЛ ($4,41 \pm 0,03$ г/л, $p < 0,05$) при сравнении с легким течением ($3,13 \pm 0,02$ г/л) (Таблица 7).

Однако, достоверных отличий значения СОЭ, СРБ в зависимости от степени тяжести ХОБЛ не выявлено (Таблица 7).

Таблица 7. Уровень системных маркеров воспаления в сыворотке крови в зависимости от степени тяжести ХОБЛ.

Степень тяжести ХОБЛ	Лейкоциты (ед. 10^9)	СОЭ (мм/ч)	Фибриноген (г/мл)	СРБ (мг/л)
Легкое течение (n=27)	$9,61 \pm 0,12^*$	$16,33 \pm 1,02$	$3,13 \pm 0,02^*$	$12,05 \pm 1,02$
Средняя степень (n=27)	$10,16 \pm 0,03$	$15,04 \pm 0,98$	$4,13 \pm 0,012$	$10,05 \pm 1,0$
Тяжелое течение (n=33)	$10,88 \pm 0,56$	$16,79 \pm 1,03$	$3,75 \pm 0,023$	$16,04 \pm 0,01$
Крайне тяжелое течение (n=25)	$12,08 \pm 0,9$	$16,44 \pm 1,01$	$4,41 \pm 0,03$	$15,56 \pm 0,6$

* $p < 0,05$ достоверность различий по сравнению с крайне тяжелым течением ХОБЛ

2.6.2. Уровень цитокинов IL-8, TNF- α , IFN- γ и IL-10 в сыворотке крови пациентов ХОБЛ различной степени тяжести

Выявлено повышение уровня IL-8 во всех исследуемых группах по сравнению со средними допустимыми значениями (0-10 пг/мл) (Терских В.А., 2003, Тутуз А.Р., 2003, Зайцева Г.А., 2011, Razavi N.L., 2009). Наибольшие значения отмечены при ХОБЛ средней степеней тяжести, ($45,88 \pm 3,15$ пг/мл), что достоверно выше IL-8 при тяжелом ($23,33 \pm 1,10$ пг/мл) и крайне тяжелом течении ХОБЛ ($24,62 \pm 1,25$ пг/мл) ($p < 0,05$) (Таблица 8).

Таблица 8. Уровень IL-8, TNF- α , IFN- γ и IL-10 сыворотки крови пациентов ХОБЛ различной степени тяжести (пг/мл).

цитокины	Легкое течение (n=27)	Средняя степень тяжести (n=27)	Тяжелое течение (n=33)	Крайне тяжелое течение (n=25)
IL-8 (пг/мл)	$41,14 \pm 2,16$	$45,88 \pm 3,15^{*}(^{**})$	$23,33 \pm 1,10$	$24,62 \pm 1,25$
TNF- α (пг/мл)	$7,51 \pm 0,12$	$8,65 \pm 0,10$	$6,21 \pm 0,50$	$7,25 \pm 0,25$
IFN- γ (пг/мл)	$176,4 \pm 12,70$	$199,04 \pm 10,13^{*}(^{**})$	$81,25 \pm 8,26$	$76,08 \pm 3,80$
IL-10	$19,03 \pm 1,39$	$11,38 \pm 0,80$	$10,46 \pm 1,12$	$9,52 \pm 0,87$

(пг/мл)				
---------	--	--	--	--

* $p < 0,05$ достоверность различий с тяжелым и крайне тяжелым течением

** $p < 0,05$ достоверность различий с крайне тяжелым течением

Диапазон уровней TNF- α сыворотки крови в исследуемых группах незначительно превышал средние допустимые значения (0-6 пг/мл) (Терских В.А., 2003, Тугуз А.Р., 2003, Зайцева Г.А., 2011, Razavi N.L., 2009). Наибольший уровень отмечен при среднетяжелом течении ХОБЛ ($8,65 \pm 0,10$ пг/мл) (Таблица 8).

Для IFN- γ отмечено превышение средних допустимых значений (0-25 пг/мл) во всех исследуемых группах, с наибольшим уровнем при среднетяжелой ХОБЛ ($199,04$ пг/мл), достоверно превышающие значения при тяжелой ($81,25 \pm 8,26$ пг/мл) и крайне тяжелой степенях ХОБЛ ($76,08 \pm 3,80$ пг/мл) ($p < 0,05$).

Выявленные результаты возможно сопоставить с активностью противовоспалительной терапии. 11,5 % пациентов со средней степенью тяжести ХОБЛ получали иГКС, по сравнению с тяжелым и крайне тяжелым течением, где топические стероиды получало до 76% пациентов, чем может быть обусловлено подавление уровня провоспалительных цитокинов на местном и системных уровнях. Наибольший уровень IL-10 регистрировался при легкой степени тяжести ХОБЛ ($19,03 \pm 1,39$ пг/мл). С нарастанием тяжести течения ХОБЛ, его уровень снижался ($9,52 \pm 0,87$ пг/мл) (Таблица 8). Эти показатели соотносятся с результатами исследования уровня IL-10 в мокроте и смывах из бронхов, где нами показано снижение уровня противовоспалительного цитокина с нарастанием тяжести течения ХОБЛ. При сравнении уровня IL-10 у пациентов, получавших и не получавших противовоспалительную терапию иГКС, достоверных отличий не выявлено. Уровень IL-10 у пациентов, получающих ингаляционные стероиды $10,34 \pm 1,03$ пг/мл, не получающие $12,01 \pm 0,97$ пг/мл соответственно.

При корреляционном анализе выявлена прямая достоверная взаимосвязь уровня IL-8 и IL-10 сыворотки крови ($r=0,75$, $p=0,0001$), уровня INF- γ и IL-10 сыворотки крови ($r=0,42$, $p=0,006$). То есть, эти результаты показывают, что с повышением активности провоспалительных цитокинов в сыворотке крови, увеличивается концентрация противовоспалительного IL-10. По-видимому, повышение активности гуморальных факторов воспаления сопровождается ответной активацией противовоспалительных факторов.

2.7. Влияние курения на активность системного воспаления

У курящих пациентов отмечалась тенденция к повышению всех маркеров системного воспаления в сыворотке крови. Достоверные различия получены для уровня фибриногена. У курящих пациентов он достоверно выше ($4,91 \pm 0,89$ г/л), чем у некурящих ($3,25 \pm 0,56$ г/л, $p < 0,05$). По уровню лейкоцитов крови, СОЭ, СРБ отмечена тенденция к повышению у курящих пациентов (Таблица 9).

Таблица 9. Влияние курения на уровень маркеров системного воспаления в сыворотке крови.

Маркеры воспаления	Курильщики (n=96)	Не курят (n=16)
Лейкоциты (ед*10 ⁹)	$11,03 \pm 2,0$	$7,23 \pm 1,68$
Фибриноген (г/л)	$4,91 \pm 0,89^*$	$3,25 \pm 0,56$
СОЭ (мм/ч)	$17,72 \pm 2,60$	$11,94 \pm 2,00$
СРБ (мг/л)	$15,1 \pm 1,5$	$3,45 \pm 0,8$
IL-8 (пг/мл)	$57,82 \pm 8,50^*$	$23,42 \pm 1,91$
TNF- α (пг/мл)	$8,95 \pm 2,56$	$4,4 \pm 1,75$
INF- γ (пг/мл)	$207,10 \pm 16,69^*$	$103,01 \pm 8,12$
IL-10 (пг/мл)	$8,34 \pm 1,13^*$	$21,77 \pm 8,50$

* $p < 0,05$ достоверность различий с группой некурящих пациентов

При анализе уровня цитокинов сыворотки крови выявлено достоверное ($p < 0,05$) повышение уровня IL-8 у курящих пациентов до $57,82 \pm 8,50$ пг/мл, по сравнению с некурящими $28,42 \pm 1,91$ пг/мл и для IFN- γ до $207,10 \pm 16,69$ пг/мл у курящих, по сравнению с некурящими пациентами $103,01 \pm 8,12$ пг/мл. Для уровня TNF- α выявлена тенденция к повышению у курящих пациентов (Таблица 9).

При анализе уровня IL-10 сыворотки крови, выявлено достоверно более высокое значение у некурящих пациентов ($21,77 \pm 8,50$ пг/мл) по сравнению с теми, кто курил ($8,34 \pm 1,13$ пг/мл, $p < 0,05$) (Таблица 9). Следует отметить, что данные группы пациентов достоверно не отличались по возрасту, длительности течения заболевания, активности противовоспалительной терапии. В группе курящих пациентов 85% было мужчин, 15% женщин, в группе некурящих имело место равное распределение по полу.

2.8. Взаимосвязь уровня цитокинов мокроты и сыворотки крови

Выполнено сравнение средних значений исследуемых цитокинов в мокроте и сыворотке крови у пациентов с ХОБЛ в зависимости от степени тяжести заболевания (Таблица 10).

Таблица 10. Уровень цитокинов IL-8, TNF- α , IFN- γ и IL-10 в мокроте и сыворотке крови у пациентов с ХОБЛ

	Легкое течение ХОБЛ (n=27)	Средняя степень тяжести ХОБЛ (n=27)	Тяжелое течение ХОБЛ (n=33)	Крайне тяжелое течение ХОБЛ (n=25)
TNF- α мокрота	9,96 $\pm$ 1,55	24,06 $\pm$ 9,90	13,64 $\pm$ 3,41	15,5 $\pm$ 7,53
TNF- α сыворотка	7,51 $\pm$ 0,12	8,65 $\pm$ 0,10	6,21 $\pm$ 0,50	7,25 $\pm$ 0,25
IL-8 мокрота	1806,39 $\pm$ 135,29*	2114,36 $\pm$ 96,7*	1075,13 $\pm$ 19,67*	1229,65 $\pm$ 27,68*
IL-8 сыворотка	41,14 $\pm$ 2,16	45,88 $\pm$ 3,15	23,33 $\pm$ 1,10	24,62 $\pm$ 1,25
IFN- γ мокрота	20,5 $\pm$ 3,85*	20,21 $\pm$ 3,71*	21,67 $\pm$ 2,3*	36,42 $\pm$ 2,00*
IFN- γ сыворотка	176,4 $\pm$ 12,70	199,04 $\pm$ 10,13	81,25 $\pm$ 8,26	76,08 $\pm$ 3,80
IL-10 мокрота	26,72 $\pm$ 3,48	22,07 $\pm$ 3,21	17,48 $\pm$ 7,0	16,42 $\pm$ 6,06
IL-10 сыворотка	19,03 $\pm$ 1,39	11,38 $\pm$ 0,80	10,46 $\pm$ 1,12	9,52 $\pm$ 0,87

* $p < 0,05$ достоверность различий при сравнении показателей мокроты и сыворотки крови

Как видно из Таблицы 10, уровень TNF- α в мокроте и сыворотке крови был сопоставим. Средние значения IL-8 при всех степенях тяжести ХОБЛ в мокроте были достоверно ($p < 0,05$) выше, чем в сыворотке, например, уровень IL-8 мокроты при тяжелом течении ХОБЛ $1075,13 \pm 19,67$ пг/мл, а в сыворотке крови $23,33 \pm 1,10$ пг/мл. В то время как средние значения уровня IFN- γ сыворотки при всех степенях тяжести ХОБЛ во много раз превышал значения таковых в мокроте, например, при среднем течении ХОБЛ уровень IF- γ сыворотки $199,04 \pm 10,13$ пг/мл достоверно ($p < 0,05$) выше уровня IFN- γ мокроты $20,21 \pm 3,71$ пг/мл. Уровень IL-10 в мокроте был выше, чем в сыворотке крови.

При корреляционном анализе выявлены прямые достоверные связи между уровнем IL-8 мокроты и IL-8 сыворотки ($r = 0,39$, $p < 0,001$), а также между уровнем IL-8 мокроты и IFN- γ сыворотки ($r = 0,33$, $p < 0,001$). То есть, с нарастанием уровня провоспалительного цитокина IL-8 в бронхиальном секрете, увеличивается уровень цитокинов IL-8 и IFN- γ в сыворотке крови, что, возможно, свидетельствует о взаимосвязи местного и системного воспаления.

2.9. Особенности липидного спектра, уровня глюкозы крови у пациентов с ХОБЛ в зависимости от степени тяжести заболевания

Выполнен анализ показателей ИМТ, уровня глюкозы крови (у пациентов с ХОБЛ, у которых ранее не выявлялся СД, $n = 98$), показателей липидограммы в зависимости от степени тяжести течения ХОБЛ.

Значения ИМТ имеют тенденцию к снижению с нарастанием степени тяжести ХОБЛ. При легком течении ХОБЛ среднее значение ИМТ составило $27,75 \pm 3,35$ кг/м², при крайне тяжелом течении $22,1 \pm 3,11$ кг/м².

При анализе уровня глюкозы крови повышался с нарастанием степени тяжести ХОБЛ. При крайне тяжелом течении составил $6,48 \pm 0,46$ ммоль/л, что достоверно ($p < 0,05$) выше значений при легком течении ХОБЛ ($4,8 \pm 0,12$ ммоль/л). Уровень

холестерина у больных ХОБЛ не имел достоверных отличий от стадии заболевания.

Уровень триглицеридов имел тенденцию к повышению с нарастанием степени тяжести. Во всех группах зафиксировано превышение средних допустимых значений (1,82 ммоль/л). Также, при всех степенях тяжести ХОБЛ отмечено некоторое повышение уровня ЛПНП, с наибольшими значениями при средне тяжелом течении $4,25 \pm 0,10$ ммоль/л. Уровень ЛПВП имел тенденцию к снижению во всех исследуемых группах. Достоверных отличий уровней ЛПНП, ЛПВП, триглицеридов и к/а в зависимости от тяжести течения ХОБЛ не получено ($p \geq 0,05$) (Таблица 11).

Таблица 11. Уровень ИМТ (кг/м²), глюкозы и показателей липидограммы (ммоль/л) в зависимости от степени тяжести ХОБЛ

Степень тяжести ХОБЛ	ИМТ Кг/м ²	глюкоза	холестерин	триглицериды	ЛПНП	ЛПВП	к/а
Легкое течение (n=27)	$27,75 \pm 3,35$	$4,8 \pm 0,12^*$	$5,94 \pm 0,12$	$1,95 \pm 0,01$	$3,9 \pm 1,10$	$1,06 \pm 0,27$	$3,24 \pm 1,3$
Средняя степень тяжести (n=27)	$26,76 \pm 2,88$	$6,04 \pm 0,85$	$5,98 \pm 0,35$	$2,07 \pm 0,03$	$4,25 \pm 0,10$	$1,22 \pm 0,35$	$2,9 \pm 0,95$
Тяжелое течение (n=33)	$23,74 \pm 2,65$	$6,45 \pm 0,56$	$5,15 \pm 0,01$	$2,29 \pm 0,05$	$3,86 \pm 0,91$	$1,02 \pm 0,34$	$3,5 \pm 0,9$
Крайне тяжелое течение (n=25)	$22,1 \pm 3,11$	$6,48 \pm 0,46$	$5,40 \pm 0,86$	$2,78 \pm 0,01$	$3,95 \pm 0,90$	$1,09 \pm 0,32$	$3,4 \pm 1,2$

* $p < 0,05$ достоверность различий при сравнении с крайне тяжелым течением

Выявлены достоверные отрицательные корреляционные связи между уровнем TNF- α сыворотки с ИМТ ($r = -0,43$, $p = 0,035$). То есть, снижение массы тела у па-

пациентов с ХОБЛ может быть ассоциировано с уровнем провоспалительного цитокина TNF- α .

При проведении сравнительного анализа уровня провоспалительных цитокинов с липопротеинами крови выявлены положительные корреляционные связи между уровнем IFN- γ сыворотки крови и холестерином ($r=0,368$, $p=0,05$), TNF- α и ЛПНП ($r=0,398$, $p=0,05$). В свою очередь, высокие значения TNF- α имели отрицательную зависимость с уровнем ЛПВП ($r=-0,380$, $p=0,035$). Полученные результаты могут доказывать патогенетическую взаимосвязь местного и системного воспаления при ХОБЛ с нарушением липидного обмена.

2.10. Сравнительный анализ активности воспалительного процесса у пациентов с ХОБЛ в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС)

С учетом данных анамнеза, жалоб и физикальных методов обследования, выявлено, что большая часть пациентов с ХОБЛ имела сопутствующую ИБС (58%). Как видно из Таблицы 12, при сочетанной патологии имеет место «синдром взаимного отягощения». Так, при сочетанном течении заболеваний более высокий функциональный класс (3) стенокардии регистрировался в 63,07 % случаев, а тяжелое и крайне тяжелое течение ХОБЛ в 60% случаев.

Таблица 12. Клинико-функциональные особенности сочетанного течения ХОБЛ и ИБС.

Группы сравнения	ХОБЛ (n=112)		ИБС (n=13)
	ХОБЛ (n=47)	ХОБЛ и ИБС (n=65)	
2 ф класс ИБС (n)	-	24	10
3 ф класс ИБС (n/%)	-	41 (63,07%)	3
ХОБЛ (легкая степень тяжести) (n)	14	10	-
ХОБЛ (средняя степень тяжести) (n)	11	16	-
ХОБЛ (тяжелое течение) (n/%)	22 (47%)	39 (60%)	-
ХОБЛ (крайне тяжелое течение) (n/%)			-
Функциональная одышка (MRS) 2 балла (n/%)	16 (34%)	29 (44%)	6 (46%)
Функциональная одышка 3 балла (n/%)	12 (25,5%)*	32 (49%)**	2 (15,4%)
Кашель 3-4 балла (n/%) p <0,001	17 (36,2%)*	36 (55,4%)	0

p < 0,001 достоверность различий при сравнении с группой ХОБЛ и ИБС

**p <0,001 достоверность различий при сравнении с группой ИБС

Установлено, что при сочетанной патологии клинико-функциональные признаки вовлечения в патологический процесс дыхательной и сердечно-сосудистой систем были более выраженные, чем в случае изолированных ХОБЛ и ИБС. Для пациентов с сочетанной патологией характерными были более высокая балльная оценка выраженности функциональной одышки и кашля. Функциональную одышку в 3 балла («тяжелая» по шкале mMRC) отмечают 49% пациентов с сочетанной патологией, что достоверно выше 25,5% при изолированном ХОБЛ. Кашель в 3-4 балла (оценочный тест CAT) оценило 55,4% при сочетанной патологии, что достоверно выше 36,2% при изолированном ХОБЛ.

Совместное течение ХОБЛ и ИБС способствовало развитию более выраженных электрофизиологических нарушений миокарда. Так, по данным ЭКГ, в группе с сочетанной патологией по отношению к изолированному ХОБЛ отмечалась тенденция к удлинению интервала QRS до $0,12 \pm 0,008$ мм, что достоверно ($p < 0,05$) выше $0,089 \pm 0,008$ мм при изолированном ХОБЛ, и $0,085 \pm 0,0075$ мм при изолированном ИБС. Далее, выполнена оценка показателей ЭКГ у пациентов с ХОБЛ и при сочетании ХОБЛ и ИБС в зависимости от степени тяжести ХОБЛ. Показано, что изменения в различных отделах сердца (правых, а затем и левых) происходят на всех стадиях ХОБЛ, усугубляясь по мере прогрессирования нарушений функции внешнего дыхания. Критерий для определения гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) сердца – Sokolow-Lyon ($SV1 + (RV5 \text{ или } RV6) \geq 35$ mm. Изменения в правых отделах сердца (гипертрофия правого желудочка (ГПЖ) и гипертрофия правого предсердия (ГПП) начинают выявляться при ХОБЛ уже на ранних стадиях заболевания, встречаемость этих изменений выше по мере прогрессирования заболевания (Рисунок 2). При изолированном течении ХОБЛ крайне тяжелой степени ГПЖ встречается в 45,5 % случаев, ГПП у 54,5% пациентов. При сочетании ХОБЛ крайне тяжелого течения и ИБС ГПЖ встречается уже у 53,3%, ГПП у 60% пациентов (Рисунок 3).

Рисунок 2. Частота встречаемости гипертрофии миокарда и нарушений ритма у пациентов с ХОБЛ различной степени тяжести (%).

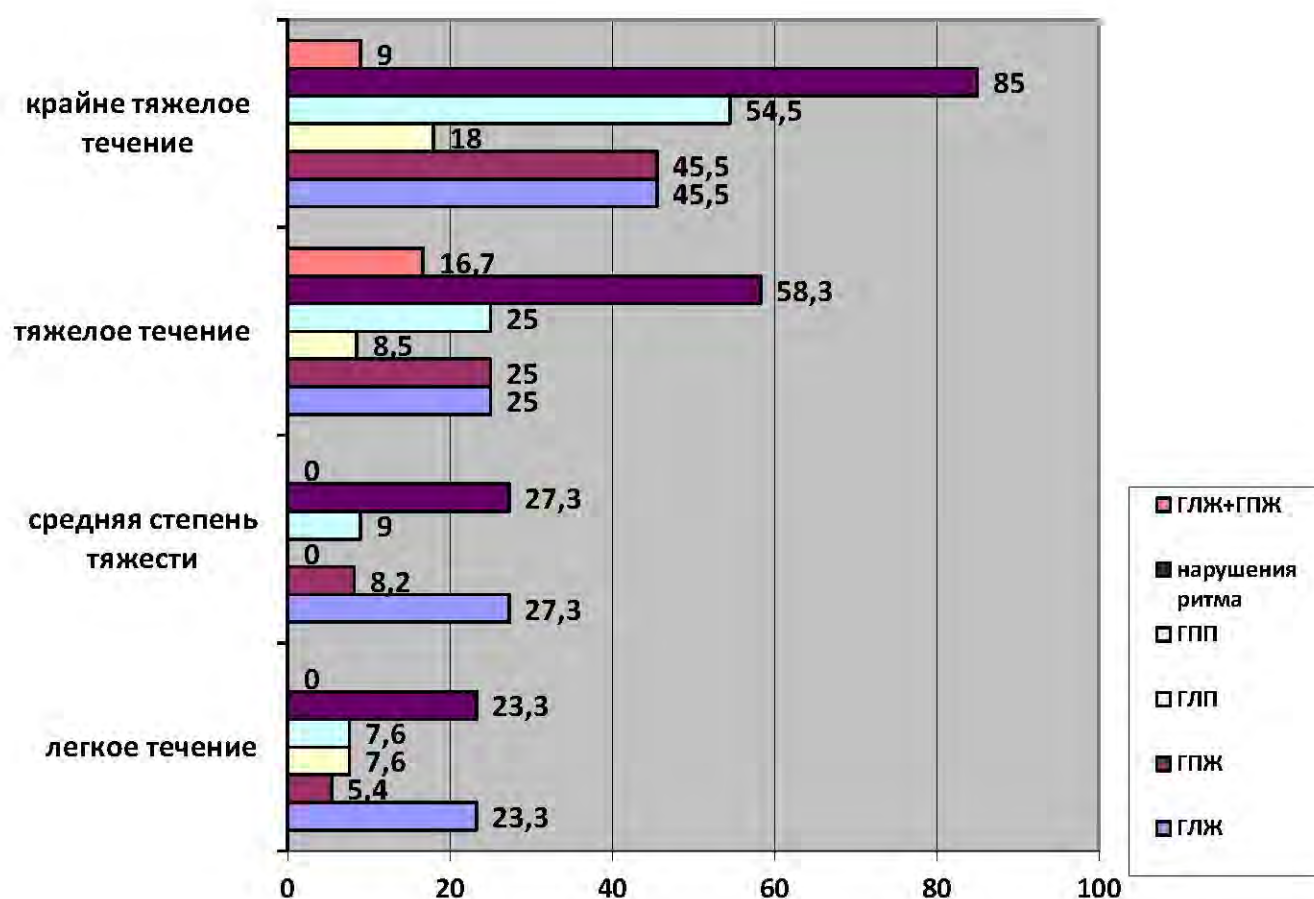
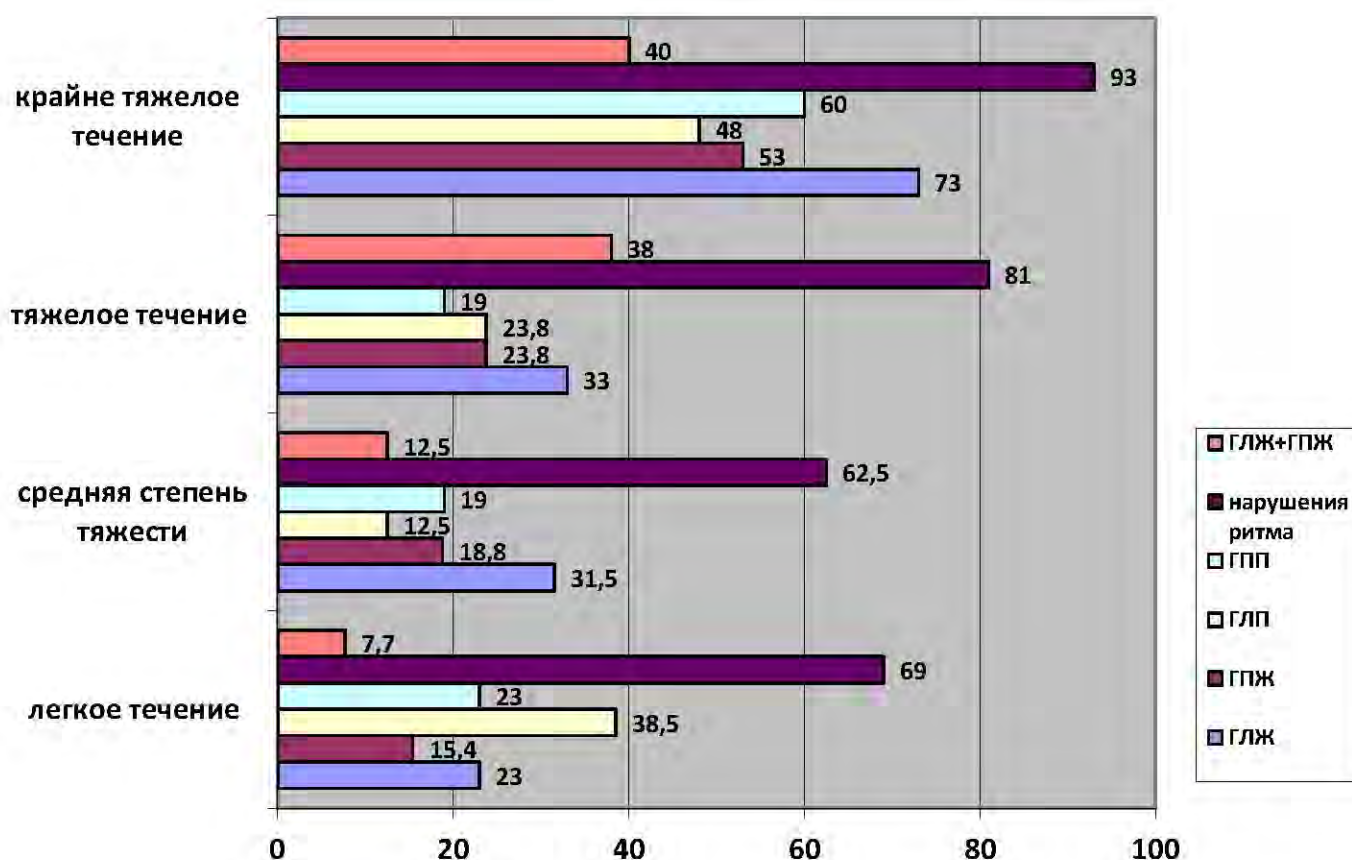


Рисунок 3. Частота встречаемости гипертрофии миокарда и нарушений ритма у пациентов с ХОБЛ различной степени тяжести в сочетании с ИБС (%).



При сочетании ХОБЛ и ИБС изменения в левых отделах сердца встречаются несколько чаще, чем при изолированном течении ХОБЛ, выявляются уже на ранних степенях тяжести ХОБЛ (Рисунок 3). Например, при изолированном течении ХОБЛ частота встречаемости гипертрофии левого желудочка возрастает при крайне тяжелом течении ХОБЛ - до 45,5% (при сравнении с легким - 23,3% случаев), при сочетанной патологии ГЛЖ при легком течении ХОБЛ встречается у 23%, при крайне тяжелом в 73,3% случаев.

С нарастанием тяжести бронхообструкции увеличивается частота встречаемости сочетания у одного пациента гипертрофии как левых, так и правых отделов сердца. Например, при изолированном течении ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения, сочетание ГЛЖ и ГПЖ встречается у 16,3% пациентов. При сочетании ХОБЛ и ИБС в 78% случаев (Рисунок 2,3).

Как видно по рисунку 2, частота встречаемости нарушений ритма возрастает с утяжелением ХОБЛ с 23,3% случаев при легком течении до 85% при крайне тяжелом. При сочетании ХОБЛ и ИБС высокий % встречаемости нарушений ритма отмечен уже при легком течении ХОБЛ 69 %, и увеличивается при нарастании тяжести ХОБЛ до 93%.

2.11. Анализ активности маркеров системного воспаления лейкоцитов, СОЭ, фибриногена, СРБ, TNF- α , IL-8, IFN- γ у пациентов с изолированным течением ХОБЛ и ИБС, и при сочетании этих заболеваний

В рамках исследования выполнен сравнительный анализ активности маркеров системного воспаления в сыворотке при изолированном течении ХОБЛ и ИБС, а также при сочетании этих заболеваний. В группах пациентов с ХОБЛ и в группе с сочетанной патологией выявлено увеличение содержания в сыворотке крови маркеров системного воспаления: лейкоцитов, СОЭ, фибриногена, СРБ, TNF- α , IL-8, IFN- γ (Таблица 13) (при сравнении с принятыми референтными лабораторными значениями: лейкоциты крови $4-9 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 2-20 мм/ч, фибриноген 2-4 г/л, СРБ до 5 мг/л, IL-8 (0-10 пг/мл), TNF- α (0-6 пг/мл), IFN- γ (0-25 пг/мл) (Терских В.А., 2003, Тутуз А.Р., 2003, Зайцева Г.А., 2011, Razavi N.L., 2009).

У больных ИБС регистрировалось повышение СРБ до $9,28 \pm 1,41$ г/мл, IFN- γ до $130,59 \pm 10,45$ пг/мл, TNF- α $10,92 \pm 2,41$ пг/мл (Таблица 13).

Таблица № 13. Уровень маркеров воспаления: СОЭ, СРБ, фибриноген, лейкоциты, нейтрофилы, IL-8, TNF- α , IFN- γ , IL -10 в сыворотке крови у больных с ХОБЛ, с сочетанием ХОБЛ и ИБС и ИБС.

Маркеры воспаления	ХОБЛ (n=47)	ХОБЛ и ИБС (n=65)	ИБС (n=13)
Лейкоциты (ед*10 ⁹)	11,47 $\pm$ 1,20	12,51 $\pm$ 2,84	5,47 $\pm$ 1,01
Нейтрофилы (%)	69,24 $\pm$ 3,20	72,89 $\pm$ 5,63	53,08 $\pm$ 3,02
СОЭ (мм/ч)	13,81 $\pm$ 0,82	17,89 $\pm$ 2,20	8,92 $\pm$ 1,31
СРБ (г/л)	10,26 $\pm$ 1,23	9,29 $\pm$ 1,42	9,28 $\pm$ 1,41
Фибриноген (г/л)	3,62 $\pm$ 0,11*	4,17 $\pm$ 0,12	3,4 $\pm$ 0,01*
IL-8 пг/мл	63,03 $\pm$ 3,4*	78,03 $\pm$ 4,75	13,92 $\pm$ 2,10**
TNF- α пг/мл	6,08 $\pm$ 0,45*	18,03 $\pm$ 3,11	10,92 $\pm$ 2,41
IFN- γ пг/мл	112,98 $\pm$ 8,96	148,06 $\pm$ 7,85	130,59 $\pm$ 10,45
IL-10	9,5 $\pm$ 0,12	6,11 $\pm$ 0,45	11,87 $\pm$ 23

* $p < 0,05$ достоверность различий при сравнении с группой с сочетанной патологией

** $p < 0,05$ достоверность различий с группой ХОБЛ и ХОБЛ и ИБС

Как видно из таблицы 13, в группе с сочетанной патологией регистрируются более высокие уровни маркеров системного воспаления: достоверно повышен уровень фибриногена 4,17 $\pm$ 0,12, $p < 0,05$, при сравнении с изолированным течением ХОБЛ 3,62 $\pm$ 0,11 г/л и ИБС 3,4 $\pm$ 0,01 г/л. При сочетании ХОБЛ и ИБС достоверно повышен TNF- α до 18,03 $\pm$ 3,11 пг/мл по сравнению с 6,08 $\pm$ 0,45 пг/мл при ХОБЛ, при ИБС уровень TNF- α составил 10,92 $\pm$ 2,41 пг/мл, что также ниже значений при сочетанной патологии. Уровень IL-8 при сочетании ХОБЛ и ИБС составил 78,03 $\pm$ 4,75 пг/мл, что достоверно ($p < 0,05$) выше такового при ХОБЛ-

63,03±3,4 пг/мл. Уровень IL-8 при ИБС составил 13,92±2,10 пг/мл, что достоверно ($p < 0,05$) ниже такового в группах сравнения. Уровень IL-10 во всех группах сравнения не имел достоверных отличий, и был ниже принятых норм (0-20 пг/мл), но при сочетанной патологии отмечена тенденция к его снижению.

2.12. Анализ показателей ФВД у пациентов ХОБЛ и при сочетанной патологии ХОБЛ и ИБС.

Исследованы некоторые показатели функции внешнего дыхания у пациентов с ХОБЛ и ИБС. Выявлено, что нарушение вентиляционной функции более выражено у пациентов с сочетанной патологией, по сравнению с таковой у пациентов с ХОБЛ. Например, при сочетании ХОБЛ и ИБС ОФВ1 снижен до 50,65±3,29 % от должного, что достоверно ($p < 0,05$) ниже ОФВ1 при изолированном ХОБЛ- 60,128±4,17 %. Показатели ПОС выдоха %, МОС 50%, МОС 75%, СОС 25-75% также достоверно ($p < 0,05$) ниже таковых при изолированном течении ХОБЛ. У пациентов с ИБС показатели вентиляционной способности легких оставались в пределах нормы (Таблица 14).

Таблица № 14. Показатели функции дыхания у пациентов ХОБЛ, с сочетанием ХОБЛ и ИБС и при ИБС.

Показатели функции дыхания	ХОБЛ (n=47)	ХОБЛ и ИБС (n=65)	ИБС (n=13)
ОФВ1 (%)	60,128±4,17*	50,65±3,29	99,2±2,04
ПОС выдоха (%)	60,88±3,97*	51,9±3,51	102,17±5,97
МОС выд 50 (%)	35,122±3,74*	26,04±2,83	60,24±6,75
МОС выд 75 (%)	24,02±2,55*	16,21±2,38	29,31±4,17
СОС25-75 (%)	34,19±3,53*	24,95±2,87	50,82±5,77

* $p < 0,05$ достоверность различий при сравнении с группой с сочетанной патологией

Исследование взаимосвязей уровня цитокинов бронхоальвеолярного секрета с показателями функции внешнего дыхания выявил следующие корреляционные

связи уровня TNF- α мокроты с ОФВ1% ($r = -0,34$, $p=0,01$), TNF- α мокроты и ЖЕЛ % ($r = -0,32$, $p=0,05$), TNF- α мокроты с ПОС выдоха % ($r=-0,32$, $p=0,049$), IL-8 смывов из бронхов с показателем ОФВ1 % ($r = -0,37$, $p=0,024$), ПОС выдоха ($r = -0,35$, $p=0,049$). Это означает, что у пациентов с более высокими значениями TNF- α мокроты и IL-8 смывов из бронхов регистрируются более низкие показатели ОФВ1% и ПОС выдоха %, ЖЕЛ %, что может свидетельствовать о патогенетической взаимосвязи цитокинов с развитием бронхообструкции у больных ХОБЛ (Черняев А. Л. 2011).

2.13. Анализ липидного спектра у пациентов ХОБЛ и при сочетанной патологии ХОБЛ и ИБС, также, при изолированной ИБС.

У обследуемых пациентов проводилось исследование липидного спектра сыворотки крови. У больных с сочетанной патологией ХОБЛ и ИБС наблюдаются более значимые отклонения значений липидного спектра по сравнению с группами ХОБЛ и ИБС. У этих пациентов отмечено достоверное повышение значения уровня холестерина крови ($6,23 \pm 0,17$ ммоль/л), триглицеридов ($2,39 \pm 0,21$ ммоль/л), ЛПНП ($4,47 \pm 0,18$) и к/а ($3,41 \pm 0,18$) по сравнению с группой с ХОБЛ. И достоверно ($p < 0,05$) выше уровень холестерина $6,23 \pm 0,17$ ммоль/л и к/а $3,41 \pm 0,18$ по сравнению с группой с ИБС (Таблица 15).

Таблица 15. Средние значения показателей липидного спектра пациентов с ХОБЛ, сочетанием ХОБЛ и ИБС и ИБС.

Липидный спектр	ХОБЛ (n=47)	ХОБЛ и ИБС (n=65)	ИБС (n=13)
Холестерин ммоль/л	5,00±0,16	6,23±0,17*(**)	5,81±0,33
Триглицериды ммоль/л	1,59±0,14	2,39±0,21*	1,94±0,17
ЛПНП ммоль/л	2,80±0,15	4,47±0,18*	3,62±0,34
ЛПВП ммоль/л	1,01±0,04	0,84±0,04	1,02±0,07
к/а	2,02±0,17	3,41±0,18*(**)	2,15±0,29

* $p < 0,05$ достоверность различий при сравнении с группой с ХОБЛ

** $p < 0,05$ достоверность различий при сравнении с группой с ИБС

При сопоставлении показателей уровня провоспалительных цитокинов и липопротеидов крови выявлены достоверные положительные корреляционные линейные связи между уровнем IFN- γ сыворотки крови и холестерином ($r=0,368$, $p<0,05$), TNF- α и ЛПНП ($r=0,398$, $p<0,05$) и TNF- α и к/а ($r=0,420$, $p<0,05$), между TNF- α сыворотки крови и триглицеридами ($r= 0,405$, $p<0,05$).

ГЛАВА III . Обсуждение результатов

На первом этапе исследования была поставлена задача: сравнить клеточный состав мокроты и смывов из бронхов у пациентов с ХОБЛ различной степени тяжести, в том числе в зависимости от курения. Исследование выполнено в фазе затихающего обострения, после проведения противовоспалительной терапии, на фоне регресса всех основных клинических симптомов ХОБЛ. При анализе клеточного состава выявлено, что общее количество клеток в мокроте и смывах из бронхов было сопоставимо ($20,06 \pm 0,83 \times 10^7$ клеток в 1 мл, в смывах из бронхов $20,60 \pm 0,03 \times 10^7$ клеток в 1 мл). Выявленный цитоз мокроты и смывов из бронхов отражал сохраняющуюся высокую активность локального воспаления на фоне затихающего обострения в проксимальных и дистальных отделах бронхолегочной системы, что согласуется с имеющимися литературными данными (Bonella, F., 2011).

В настоящее время, имеющиеся в литературе сведения о содержании нейтрофилов и макрофагов в мокроте существенным образом различаются (Хаитов В.А., Гусев Е.Ю., 2001, Alexopoulos E.C., 2011).

В нашем исследовании, выполненном в период затихающего обострения ХОБЛ, выявлено сохраняющееся повышение общего количества клеток в 1 мл. Процентное содержание макрофагов ($20,4 \pm 1,19\%$), нейтрофилов ($50,82 \pm 1,69\%$), эозинофилов ($10,75 \pm 0,58\%$), лимфоцитов ($9,89 \pm 0,35\%$), эпителиальных клеток ($8,51 \pm 0,81\%$) в мокроте было повышено. Анализ полученных результатов проведен с учетом имеющихся литературных данных, описывающих соответствующие значения у пациентов, не страдающих ХОБЛ (Дворецкий Л.И., 2001).

Полученные в нашем исследовании результаты не противоречат современным представлениям: преобладающей клеточной популяцией в мокроте и смывах из бронхов при ХОБЛ явились нейтрофилы ($50,82 \pm 1,69\%$ и $47,92 \pm 2,10\%$ соответствен-

но). В то же время, на ранних стадиях течения ХОБЛ имело место достоверное ($p < 0,05$) повышение % числа макрофагов ($23,72 \pm 2,54\%$ при легком и $24,17 \pm 2,75\%$ при среднетяжелом течении). Трактовка этих результатов может быть не однозначна. С одной стороны, макрофаги обеспечивают фагоцитоз, секретируют лизоцим, нейтральные протеазы, активируют лимфоциты и нейтрофилы, являясь одним из факторов врожденного иммунитета. Снижение их активности при тяжелом и крайне тяжелом течении ХОБЛ, может быть проявлением угнетения естественных механизмов защиты (Belda et al., 2000). С другой стороны, макрофагам приписывается ведущая роль в запуске и поддержании активности воспалительного процесса на начальных стадиях ХОБЛ, выработке провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-8, IL-12 (Хаитов В.А., Гусев Е.Ю., 2001), что, вероятно, и отражают полученные нами данные.

По нашим результатам, при тяжелом и крайне тяжелом течении ХОБЛ в бронхиальном секрете преобладали нейтрофилы ($51,29 \pm 2,98\%$, $51,36 \pm 3,30\%$ соответственно). Эти данные согласуются также с результатами Di Stefano A., et al (2004), описавших биопсии стенки бронхов у больных ХОБЛ. Исследования биоптатов бронхов и периферических дыхательных путей больных ХОБЛ показали, что инфильтрация одноядерными клетками, в основном Т-лимфоцитами и макрофагами, преобладает у пациентов с легкой степенью тяжести заболевания, в то время как у пациентов с тяжелым течением заболевания преобладают нейтрофилы, что свидетельствует о преимущественно нейтрофильном характере воспаления в бронхах у этих больных.

В современной литературе активность нейтрофилов связывают с тяжестью течения ХОБЛ, активностью и персистенцией воспаления в бронхах, ремоделированием (Дементьева Е.А., 2004, Banerjee D., 2004, Barnes P. J., 2008). В пользу этого, могут свидетельствовать и полученные нами результаты корреляционного анализа: выявлены достоверные положительные связи между содержанием нейтрофилов и выраженностью одышки и кашля в баллах ($r=0,47$, $p < 0,01$, $r=0,43$, $p < 0,01$ соответственно), а также, отрицательные корреляционные связи между уровнем нейтрофилов

мокроты и показателями ОФВ1% ($r=-0,45$, $p<0,01$), ПОС выдоха % ($r=-0,37$, $p<0,01$), МОС 25 % ($r=-0,39$, $p<0,01$), МОС 75% ($r=-0,41$, $p<0,01$). Эти данные характеризуют прямую взаимосвязь нейтрофильного воспаления с тяжестью клинических проявлений при ХОБЛ, свидетельствуют о патогенетической роли этих клеток в формировании и прогрессировании бронхообструкции. Выявленные положительные корреляционные связи между уровнем нейтрофилов в мокроте и степенью выраженности функциональной одышки и бронхообструкции подтверждают роль этих клеток в патогенезе ХОБЛ, не только в фазу обострения, но и с наступлением ремиссии.

Полученные результаты подтверждают, что при тяжелом и крайне тяжелом течении ХОБЛ нейтрофил является ведущей клеткой, определяющей активность локального воспаления в бронхах, тяжесть проявлений болезни, формирование необратимых бронхообструктивных проявлений.

Отрицательные корреляционные связи были выявлены между процентным содержанием нейтрофилов и процентным содержанием макрофагов в мокроте ($r=-0,66$, $p<0,001$), с увеличением количества нейтрофилов в мокроте снижался уровень макрофагов, что подтверждает мнение о разнонаправленности действия этих клеток (Федосенко С.В., 2001, Зиновьев С.В., 2010).

Кроме того, при изучении цитологического состава мокроты и смывов из бронхов больных ХОБЛ различной степени тяжести было выявлено повышение уровня эозинофилов во всех исследуемых группах, среднее значение 10,75%. Роль эозинофилов в патогенезе ХОБЛ в настоящее время однозначно не определена. До последнего времени ведущей роль этих клеток считалась в патогенезе БА. Появляются исследования, демонстрирующие, что эозинофильная инфильтрация стенки бронха возникает у части больных при тяжелом течении ХОБЛ в фазе обострения. Авторы полагают, что эозинофилы при обострении ХОБЛ также ответственны за инициацию воспаления и развитие бронхоспазма (MacNee W., 2008, White A. J., 2003). При проведении настоящего исследования пациенты обследовались в фазу затихающего обострения, в связи, с чем полученные результаты могут подтверждать роль эозино-

филов в патогенезе ХОБЛ, как фактора риска развития бронхообструкции и вне выраженного обострения заболевания.

Значение лимфоцитов в патогенезе ХОБЛ в настоящее время обсуждается. До настоящего времени дискуссионна причина повышения содержания лимфоцитов, особенно в случаях тяжелого течения заболевания (Черняев А.Л., 2008, Costa C., 2008, Barnes P.J., 2009).

Нами получены результаты, свидетельствующие о высоком уровне лимфоцитов в бронхиальном секрете при всех степенях тяжести ХОБЛ, среднее значение 9,89%.

По литературным данным лимфоциты являются продуцентами IFN- γ и могут быть ответственными за выделение TNF- α , вызывая цитолиз и апоптоз клеток альвеолярного эпителия, что способствует персистенции воспаления и хронизации заболевания (Черняев А.Л., 2008, Di Stefano A., 2004, Costa C., 2008). Результаты нашего исследования подтверждают данное мнение, так как при анализе выявлены достоверные положительные корреляционные связи между уровнем лимфоцитов и TNF- α мокроты ($r=0,29$, $p=0,043$). Также была выявлена положительная корреляционная связь между количеством лимфоцитов мокроты и десквамированными эпителиальными клетками мокроты ($r=0,36$, $p=0,005$). Эти данные согласуются с описанными в современной литературе результатами, о наличии в мокроте и лаважной жидкости пациентов с ХОБЛ повышенного числа CD8+ Т-лимфоцитов и деструктивно измененных бронхиальных эпителиоцитов (Аверьянов А.В., 2008, Черняев А.Л., 2008). Лимфоциты этого фенотипа могут быть как источником цитокинов, провоцирующих бронхиальную деструкцию, так могут и самостоятельно оказывать цитотоксическое действие на клетки дыхательных путей. В настоящее время лимфоцитам отводят большую роль в развитии аутоиммунного воспаления при тяжелых степенях тяжести ХОБЛ (Черняев А.Л., 2008, Аверьянов А.В. 2008). Существует мнение, что уровень лимфоцитов в бронхиальном дереве и паренхиме легких повышается с нарастанием степени тяжести ХОБЛ, и может служить гистологическим маркером тяжести течения заболевания (Pabst R., 2010, Punturieri A., 2008). В нашем

исследовании показан высокий уровень лимфоцитов при всех степенях тяжести ХОБЛ (9,89%), что может доказывать роль этих клеток путем прямого и опосредованного цитотоксического действия в поддержании хронического воспаления в бронхах и вне обострения болезни (Freeman C. M., 2010).

Таким образом, полученные нами данные о высокой активности воспалительной реакции в бронхах в фазу затихающего обострения, не противоречат современным представлениям о том, что и вне обострения ХОБЛ, сохраняется высокая активность персистирующего воспаления в бронхах (Barnes P.J., 2006, Banejee D., 2004, Freeman C. M., 2010).

При анализе клеточного состава мокроты, смывов из бронхов в зависимости от факта курения в обеих группах пациентов отмечен повышенный цитоз, средние значения составили $20,04 \pm 1,19 \times 10^6$, что характеризует высокую активность воспаления в обеих исследуемых группах. Процентный состав клеточных элементов имел отличия в группе курящих и некурящих пациентов. У курящих больных ХОБЛ клеточный состав мокроты характеризовался достоверным ($p < 0,05$) снижением процентного содержания макрофагов до $16,81 \pm 1,33\%$ по сравнению с некурящими $26,15 \pm 3,09$. Снижение уровня макрофагов у курильщиков, а также при тяжелом и крайне тяжелом течении ХОБЛ, может быть проявлением угнетения естественных механизмов защиты (Belda J. et al., 2000, Nei K., 2009). В свою очередь, у курящих пациентов выявлено повышение процентного содержания нейтрофилов $54,86 \pm 1,83\%$ в мокроте по сравнению с соответствующими показателями у некурящих больных ХОБЛ $46,20 \pm 5,08\%$. Также, выявлены прямые взаимосвязи показателей пачка/лет и уровня нейтрофилов ($r=0,46$, $p < 0,001$), и лимфоцитов ($r=0,48$, $p < 0,005$). С учетом того, что нейтрофилам приписывается ведущая роль в запуске, поддержании активности воспалительного процесса в бронхах, можно рассматривать курение как один из основных факторов, повреждающих механизмы местной защиты при ХОБЛ.

Также, существует мнение, что сигаретный дым приводит к активации CD 8+ лимфоцитов, IFN- γ продуцирующих, которые оказывают цитотоксический эффект

на клетки эпителия бронхов и эндотелия сосудов, поддерживая постоянный воспалительный процесс и обуславливая хронизацию процесса при ХОБЛ (Di Stefano A., 2004, Freeman C.M., 2010). Выявленные достоверные корреляционные связи между показателями пачка/лет и уровнем лимфоцитов, а также, лимфоцитоз у курильщиков до 10,77%, могут доказывать эту гипотезу.

Далее, для оценки характера воспаления у больных ХОБЛ различной степени тяжести в фазе затихающего обострения нами были определены уровни цитокинов IL-8, TNF- α , IFN- γ и IL-10 в мокроте и смывах из бронхов.

Оценивались уровни IL-8 и TNF- α , IFN- γ , так как именно этим провоспалительным цитокинам на сегодняшний день отводится ключевая роль в патогенезе ХОБЛ (Чучалин А.Г., 2008, Bon, J.M., 2011, Eagan, T.M., 2010). Нами выявлены высокие средние значения провоспалительных цитокинов IL-8 ($1556,38 \pm 32,57$ пг/мл), TNF- α ($15,79 \pm 6,72$ пг/мл), IFN- γ ($24,69 \pm 4,55$ пг/мл) в мокроте. Схожие значения получены и для смывов из бронхов, что характеризует значительную активность топоческого воспаления при ХОБЛ. Положительные корреляционные связи между уровнем TNF- α , уровнем нейтрофилов мокроты, а также IL-8 в бронхиальном секрете могут быть обусловлены тем, что данный цитокин ответственен за адгезию нейтрофилов к эпителиальной выстилке бронхов, а также индуцирует продукцию IL-8 эпителиальными клетками и нейтрофилам, усиливая каскад воспалительной реакции (Barnes P. J., 2008). Поученные данные подтверждают синергический характер взаимодействия этих цитокинов в мокроте и смывах и их вклад в поддержании местного воспаления в бронхиальном дереве при ХОБЛ; и могут доказывать взаимосвязь клеточных и гуморальных факторов воспаления в бронхах (Barnes P. J., 2008, Wood A. M., 2006). Также, нами выявлено, что у пациентов с более высокими значениями TNF- α мокроты и IL-8 смывов из бронхов регистрируются достоверно ($p < 0,05$) более низкие показатели ОФВ1%, ПОС выдоха %, что может свидетельствовать об участии данных цитокинов в развитии бронхообструкции у больных ХОБЛ. При анализе зависимости уровня провоспалительных цитокинов от степени тяжести ХОБЛ получено, что

при тяжелом и крайне тяжелом течении ХОБЛ отмечено снижение уровня IL-8 в мокроте сравнению с легким и средне тяжелым течением. Средняя концентрация IL-8 при тяжелом течении ХОБЛ в мокроте ($1075,13 \pm 19,67$ пг/мл) была достоверно ($p < 0,05$) ниже значений при легком течении ХОБЛ ($1806,36 \pm 135,29$ пг/мл). Для TNF- α наибольшие значения отмечены при средней степени тяжести ХОБЛ ($24,06 \pm 9,9$ пг/мл) для мокроты, при тяжелом и крайне тяжелом течении его значения снижались. Полученные данные несколько противоречат мнению, что с утяжелением течения ХОБЛ увеличивается продукция провоспалительных цитокинов в бронхиальном секрете и сыворотке (Комлев и соавт., 2002, Кетлинский С.А., 2011).

Наши результаты можно объяснить различиями в получаемой терапии в этих группах. То есть, в отличие от пациентов с ХОБЛ легкого и среднего течения, подавляющее число пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ получали базисную противовоспалительную терапию ГКС ингаляционно. Этим наше исследование показало, что лечение ингаляционными стероидами приводит к снижению уровня провоспалительных цитокинов IL-8 и TNF- α и влияет на характер клеточного воспаления в бронхах.

Далее рассмотрен противовоспалительный цитокин IL-10, регулирующий иммунологические процессы. В литературе встречаются указания на, то, что IL-10 значительно уменьшает поражение легких путем уменьшения уровня TNF- α (Tedgui A., Malla Z., 2001, Z., Кострова Т.О., 2007).

Выявленное достоверное ($p < 0,05$) угнетение синтеза IL-10 с нарастанием тяжести течения ХОБЛ во всех биологических жидкостях (до $16,42 \pm 6,06$ пг/мл в мокроте, по сравнению с легким течением $26,72 \pm 3,48$ пг/мл, в смывах из бронхов $0,38 \pm 0,12$ пг/мл и $13,43 \pm 0,2$ пк/мл соответственно) у пациентов с ХОБЛ, может свидетельствовать об истощении местных защитных факторов.

Антагонистическое взаимодействие цитокинов IL-8 и IL-10 могут доказывать выявленные отрицательные корреляционные связи между ними ($r = -0,40$, $p = 0,008$). Высокая активность IL-8 может способствовать подавлению синтеза противовоспа-

лительного цитокина. Анализ проведенной терапии показал, что прием иГКС не влияет на уровень противовоспалительного цитокина IL-10 в мокроте напрямую (достоверных различий уровня IL-10 у пациентов, получавших и не получавших иГКС нет), но может оказывать опосредованный эффект, снижая активность провоспалительных цитокинов (как описано нами ранее). С учетом полученных результатов, можно говорить о целесообразности назначения иГКС уже при средней степени тяжести ХОБЛ.

Оценивая влияние курения на уровень провоспалительных цитокинов, прежде всего на TNF- α , IL-8 и IFN- γ в мокроте и смывах из бронхов, можно говорить о том, что курение значительно усиливает активность воспалительного процесса в бронхиальном дереве и развитие бронхообструкции. Это проявляется достоверным ($p < 0,05$) увеличением уровня провоспалительных цитокинов в мокроте курящих пациентов: для TNF- α ($22,9 \pm 1,32$ пг/мл), для IL-8 ($2435,05 \pm 691,75$ пг/мл), для IFN- γ ($34,57 \pm 11,4$ пг/мл). В смывах из бронхов выявлена подобная картина: достоверное ($p < 0,05$) повышение уровня TNF- α у курящих пациентов по сравнению с некурящими $20,11 \pm 11,62$ и $3,88 \pm 2,11$ соответственно. В продукцию этих провоспалительных медиаторов могут быть вовлечены клетки эпителия дыхательных путей под влиянием сигаретного дыма.

У курящих пациентов усиливается цитокиновый дисбаланс, также, за счет угнетения противовоспалительного цитокина IL-10. У курящих пациентов отмечено достоверное ($p < 0,05$) снижение уровня противовоспалительного цитокина IL-10 в мокроте до $8,56 \pm 2,57$ пг/мл по сравнению с некурящими $23,50 \pm 14,81$ пг/мл, а также в смывах из бронхов $7,09 \pm 3,55$ пг/мл и $15,25 \pm 2,85$ пг/мл соответственно. В нашей работе показана связь повышенного уровня IL-8 и TNF- α со снижением ОФВ1 % у больных с ХОБЛ, в то время как повышение уровня TNF- α у этих пациентов было связано также с количеством пачек/лет и содержанием нейтрофилов в бронхоальвеолярном секрете. Надо отметить, что в нашем исследовании 96% пациентов курильщики с большим стажем курения, и полученные результаты доказывают прямую

взаимосвязь развития воспаления в бронхолегочной ткани и бронхообструкции с курением. Однако, некоторые исследователи акцентируют внимание на воздействии комплекса негативных факторов, кумулирующих клеточные повреждения, в том числе, и на генетическом уровне (Wood A. M., 2006, Chilosi M., 2012). Это также может объяснить рост заболеваемости ХОБЛ за счет женского и некурящего населения. Полученные нами данные подтверждают эту гипотезу. Так, например, при сравнении курения у мужчин и женщин, выявлены достоверные отличия ($p < 0,05$) по средним показателям пачка/лет ($41,68 \pm 2,002$ мужчины, $24,30 \pm 1,64$ женщины), и индекса курильщика ($235,025 \pm 22,129$ мужчины и $165,00 \pm 35,079$ женщины). А достоверных отличий по уровню провоспалительных цитокинов в мокроте не выявлено, в обеих группах зарегистрированы высокие средние значения TNF- α ($16,022 \pm 3,55$ пг/мл мужчины, $23,609 \pm 5,29$ пг/мл женщины), IL-8 ($1874,470 \pm 17,43$ пг/мл мужчины, $1819,335 \pm 12,78$ пг/мл женщины) и IFN- γ ($32,69 \pm 11,91$ пг/мл и $21,87 \pm 3,5$ пг/мл для женщин). Для смывов из бронхов получены сходные результаты. Что же касается уровня IL-10, то он достоверно ($p < 0,05$) был снижен у мужчин ($14,69 \pm 2,15$ пг/мл) по сравнению с женщинами ($41,086 \pm 3,63$ пг/мл). Что можно объяснить фактом значительно большей интенсивности курения и прямого подавления синтеза этого противовоспалительного цитокина в бронхах.

На сегодняшний день не вызывает сомнения тот факт, что при ХОБЛ в период обострения воспалительный ответ развивается не только в дыхательных путях, но и во всем организме (Прибылов С.А., 2007, Чучалин А.Г., 2011, August A. G., Noguera A., 2004).

Результаты проведенного нами исследования показали, что вне обострения ХОБЛ также сохраняется высокая активность как местного воспаления в бронхиальном дереве, так и на системном уровне. Выявлено повышение уровня маркеров воспаления, таких как лейкоциты крови до $12,08 \text{ ед} \cdot 10^9$, СРБ до $12,05 \text{ мг/л}$, СОЭ до $16,69 \text{ мм/ч}$, фибриногена до $4,41 \text{ г/л}$. Схожие результаты встречаются в современных источниках (Мостовая Ю.М., 2011, Бачинский О.Н., 2011), где описано повышение

уровня маркеров системного воспаления фибриногена, СРБ у пациентов с ХОБЛ в фазу ремиссии. А также увеличение воспалительного ответа по мере прогрессирования тяжести заболевания. По нашим результатам уровень лейкоцитов и фибриногена возрастал с утяжелением течения заболевания, что может свидетельствовать о большей активности системного воспаления при тяжелом и крайне тяжелом течении ХОБЛ. Однако, что касается провоспалительных цитокинов IL-8, IFN- γ в сыворотке крови, то их уровень достигал наибольших значений при легком и среднетяжелом течении. Наибольшее значение для уровня IL-8 в сыворотке крови получено при легком ($45,88 \pm 3,15$ пг/мл) и средне тяжелом течении ХОБЛ ($41,14 \pm 2,16$ пг/мл), что достоверно ($p < 0,05$) превышало значения при тяжелом и крайне тяжелом течении. Сходная картина наблюдалась и для IFN- γ . Уровни этого цитокина были более высокими при легком ($176,4 \pm 12,70$ пг/мл) и средне тяжелом течении ХОБЛ ($199,04 \pm 10,13$ пг/мл, $p < 0,05$), по сравнению с тяжелым и крайне тяжелым течением. Мы предположили, что этот факт связан с недостаточной базисной противовоспалительной терапией на начальных этапах ХОБЛ, в то время как при тяжелом и крайне тяжелом течении ХОБЛ подавляющее число пациентов получали ингаляционные ГКС, что могло привести к относительному снижению уровней противовоспалительных цитокинов IL-8, TNF- α , IFN- γ и на системном уровне. По данным литературы применение ингаляционных кортикостероидов при ХОБЛ сопровождалось снижением уровня СРБ и ассоциировалось с 20 % снижением риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (Lee T.A., 2008), что позволяет обсуждать более раннее их назначение. В исследованиях Lee T.A., 2008, Sin D.D., et al. (2008) также подтверждается эффективное влияние ингаляционных ГКС на уровень системного воспаления при ХОБЛ. В то же время, описаны и противоположные результаты. В работе Man S.F. (2009) не выявлено влияния ингаляционных глюкокортикостероидов на активность провоспалительных цитокинов сыворотки крови. Это можно объяснить использованием ИГКС в недостаточно высокой дозе.

Следует отметить, что диапазон уровней TNF- α сыворотки крови при всех степенях тяжести ХОБЛ несколько превышал допустимые значения (0-6 пг/мл). Наибольший уровень отмечен при среднетяжелом течении ХОБЛ $8,65 \pm 0,10$ пг/мл. Возможно, это свидетельствует о том, что TNF- α реализует свое системное действие и играет роль в большей степени при обострении заболевания, в то время как в поддержании хронического персистирующего системного воспалительного процесса при ХОБЛ в большей степени участвуют IL-8 и IFN- γ .

Также, во всех исследуемых биологических жидкостях отмечена тенденция к снижению уровня IL-10 с нарастанием тяжести течения ХОБЛ. В нашем исследовании показано угнетение синтеза IL-10 в бронхиальном секрете до $16,42 \pm 6,06$ пг/мл, по сравнению с легким течением $26,72 \pm 3,48$ пг/мл ($p < 0,05$), а также в сыворотке крови при крайне тяжелом течении $9,52 \pm 0,87$ пг/мл по сравнению с легким $19,03 \pm 1,39$ пг/мл.

IL-10 является одним из наиболее важных регуляторных цитокинов, при участии которого тормозится ремоделирование тканей стенки сосудов, ингибируется синтез провоспалительных цитокинов и уменьшается синтез фибриногена гепатоцитами, что позволяет отнести его к цитокинам, обладающим противовоспалительным действием (Кострова Т.О., 2007). Снижение уровня IL-10 при тяжелой и крайне тяжелой степенях ХОБЛ может быть связано и с угнетением иммунной защитной системы организма.

В современных исследованиях также описано снижение уровня IL-10 при более тяжелом течении ХОБЛ, в то время как в процессе терапии обострения показано повышение уровня IL-10. Интересен описанный в литературе факт, что при наступлении ремиссии, и при отсутствии базисной терапии ингаляционными ГКС вновь идет снижение противовоспалительного цитокина IL-10 с нарастанием активности системного воспаления (Бархотова А.И., 2009).

В нашем исследовании не выявлено прямого влияния терапии ИГКС на уровень IL-10. Его значения оставались сопоставимыми у пациентов ХОБЛ, получающих и

не получающих ИГКС. Обращают на себя внимание результаты корреляционного анализа взаимосвязи уровня провоспалительных цитокинов IL-8 и IFN- γ с IL-10 сыворотки крови. Выявлена прямая достоверная взаимосвязь уровня IL-8 и IL-10 сыворотки крови ($r=0,75$, $p=0,0001$), уровня IFN- γ и IL-10 сыворотки крови ($r=0,42$, $p=0,006$). Эти результаты могут свидетельствовать о том, что выход в системное русло провоспалительных цитокинов стимулирует адекватный иммунный ответ и выработку противовоспалительного цитокина IL-10. Значительное угнетение уровня IL-10 при тяжелом течении ХОБЛ может быть связано с угнетением иммунной системы и работы Th2 лимфоцитов.

При анализе активности системного воспаления в зависимости от фактора курения, показана отчетливая тенденция к его усилению в группе курящих пациентов. Уровень фибриногена у курящих пациентов был достоверно ($p<0,05$) выше ($4,91\pm 0,89$ г/л), чем у некурящих ($3,25\pm 0,56$ г/л) а также тенденция к повышению у курящих СРБ ($11,1\pm 1,5$ г/мл) по сравнению с некурящими ($3,45\pm 0,8$ г/мл), лейкоцитов крови ($11,03\pm 2,0$ ед* 10^9 , $7,23\pm 1,68$ ед* 10^9 некурящие), СОЭ ($17,72\pm 2,60$ мм/ч, $11,94\pm 2,00$ некурящие). Достоверное ($p < 0,05$) повышение у курящих провоспалительных цитокинов (IL-8 $57,82\pm 8,50$ пг/мл по сравнению с некурящими $28,42\pm 1,9$ пг/мл), IFN- γ (до $267,10\pm 20,69$ пг/мл у курящих, по сравнению с некурящими пациентами $103,01\pm 1,12$ пг/мл). Для уровня TNF- α выявлена тенденция к повышению у курящих пациентов.

Ранее, в нашем исследовании было показано влияние курения на цитологический состав и цитокиновый профиль бронхоальвеолярной жидкости, повышение провоспалительных цитокинов IL-8, IFN- γ , TNF- α . В свою очередь, у курящих пациентов, идет снижение уровня противовоспалительной защиты, путем угнетения синтеза IL-10 в сыворотке крови до $8,34\pm 1,13$ пг/мл по сравнению с некурящими $21,77\pm 8,50$ пг/мл, $p < 0,05$. Исходя из полученных данных, можно говорить о том, что курение является одной из значимых причин цитокинового дисбаланса при ХОБЛ и

развития воспаления как в бронхиальном дереве и легких, так и на системном уровне.

По современным представлениям при ХОБЛ наблюдается развитие системных воспалительных реакций. Изучаемыми остаются истоки наблюдаемого при ХОБЛ системного воспаления. Чаще других в литературе упоминается гипотеза о его «перетекании» (spillover) из легких (Donaldson G.C., 2006, Hurst J.R. et al., 2008). Кроме того, существует предположение, что системное воспаление при ИБС, ожирении, провоцирует повышение уровня провоспалительных цитокинов в легких (Durme Y.M. et al., 2009).

Дискутабельным остается вопрос: формируются ли локальное воспаление в бронхах и системное воспаление параллельно, или же эти процессы протекают независимо друг от друга.

Результаты выполненной нами работы подтверждают прямую взаимосвязь локального воспаления в бронхолегочной системе с системными проявлениями. Выявлены прямые достоверные связи между уровнем IL-8 мокроты и IL-8 сыворотки ($r=0,39$) ($p<0,001$), а также между уровнем IL-8 мокроты и IFN- γ сыворотки ($r=0,33$) ($p<0,001$). По-видимому, с повышением активности местного воспаления в бронхах за счет повышения IL-8, повышается и системный уровень воспаления, что подтверждается увеличением содержания IL-8 и IFN- γ в сыворотке крови. Не исключено также, что системное воспаление возникает в результате опосредованного действия сигаретного дыма не только на уровне бронхов и легких, но и на другие ткани, в частности, эндотелий сосудов. Нами показана взаимосвязь активности системного воспаления с курением. Уровень фибриногена, СРБ, лейкоцитов крови и провоспалительных цитокинов у курящих пациентов был выше, чем у некурящих. Исходя из данных современных представлений и полученных нами результатов, за механизмы формирования воспаления при ХОБЛ во многом ответственна система цитокинов, прежде всего TNF- α , IL-8, IFN- γ (GOLD 2014). Полученные нами данные о значительном повышении уровня этих провоспалительных цитокинов не только в бронхоальвеолярном секрете, но и в сыворотке крови, свидетельствуют о наличии

системной воспалительной реакции, как проявления патологии дыхательной системы. А прямые достоверные корреляционные связи между уровнем провоспалительных цитокинов бронхоальвеолярного секрета с их содержанием в сыворотке крови, по-видимому, указывают на то, что бронхиальное воспаление возникает раньше системного и обуславливает системную реакцию. В литературе описаны подобные результаты (He Z, Chen Y, 2010). Хочется отметить, что исследование выполнено в фазу затихающего обострения, но значения исследуемых провоспалительных цитокинов в мокроте и сыворотке крови сохраняются на высоком уровне, что свидетельствует о том, что и вне обострения ХОБЛ сохраняется выраженное воспаление в бронхах и на системном уровне, что может указывать на необходимость пересмотра тактики базисной терапии ХОБЛ. Это также подтверждается результатами анализа зависимости уровней цитокинов TNF- α , IL-8, IFN- γ как мокроты, так и сыворотки крови от противовоспалительной терапии. Достоверное снижение значений исследуемых провоспалительных цитокинов на топическом и системном уровнях отмечено в группе пациентов, подавляющее число которых получали базисную терапию иГКС. В ряде исследований описаны схожие результаты (Agusti A., 2010, Han M.K., 2010). Наши данные свидетельствуют о рациональности использования иГКС как средств базисной терапии уже при средней степени тяжести ХОБЛ. Возможно, более раннее назначение патогенетической терапии (особенно у курящих пациентов, у пациентов с сочетанной сердечно-сосудистой патологией) позволит предупредить и снижать выраженность цитокинового дисбаланса, прежде всего на уровне бронхиального дерева.

Результаты нашего исследования свидетельствуют также, что высокая цитокиновая активность при ХОБЛ сопровождается рядом системных проявлений. Уровень провоспалительных цитокинов сыворотки крови коррелирует с уровнем глюкозы крови, ИМТ и уровнем холестерина крови. С повышением уровня TNF- α , наблюдалась тенденция к повышению уровня глюкозы крови ($p=0,002$). Также, нами показана достоверная ($p=0,035$) связь повышения TNF- α сыворотки крови со снижением

ИМТ и уровня холестерина крови. Уровень холестерина у больных ХОБЛ имел обратную зависимость и от степени тяжести заболевания, снижался при тяжелом и крайне тяжелом течении ХОБЛ, что может быть связано с увеличением его потребления при ХОБЛ для восполнения дефицита сурфактанта и других фосфолипидов, входящих в состав клеточных мембран эпителиальных клеток дыхательной системы (Угай Л. Г., 2012).

При проведении сравнительного анализа уровня провоспалительных цитокинов с липопротеинами крови, нами выявлены достоверные ($p < 0,05$) положительные корреляционные связи между уровнем IFN- γ сыворотки крови и холестерином, TNF- α и ЛПНП, отрицательные связи между TNF- α и уровнем ЛПВП. Полученные данные могут свидетельствовать о влиянии системного воспаления при ХОБЛ на липидный обмен и развитие атеросклероза, и позволяет рассматривать ХОБЛ как незывуцв-зависимый фактор риска ИБС наряду с курением, дислипидемией и возрастом, что согласуется с представлениями ряда других исследователей (Sin D.D., 2005, Bon J.M., 2010, Угай Л. Г., 2012).

Также, наши результаты подтверждают гипотезы о том, что выраженность системных проявлений ХОБЛ имеет зависимость от степени локального воспаления. А значит, перспективы изучения влияния иГКС на уровень воспаления при ХОБЛ весьма интересны и с точки зрения предупреждения таких эффектов провоспалительных цитокинов, как влияние на липидный спектр и процессы атерогенеза, процессы ремоделирования миокарда, углеводный обмен. До недавнего времени данные о взаимосвязи ХОБЛ и ИБС оставались противоречивыми. Например, в литературе имеются указания на то, что у больных ХОБЛ атеросклероз сосудов большого круга встречается редко. В работе М.Н. Бережницкого при анализе историй болезни 60 умерших больных ХОБЛ показаны признаки атеросклероза коронарных артерий у 28 (46,7%) пациентов, причем лишь у 13 (21,7%) эти изменения были выражены. Тем не менее, в современной литературе ИБС рассматривается как наиболее часто встречающееся заболевание, сопутствующее ХОБЛ. Теория системного воспаления по-

звolyет рассматривать развитие атеросклероза и ИБС как системное проявление ХОБЛ, или как общий патогенетический механизм формирования этих патологий.

По результатам нашей работы видно, что сочетание ХОБЛ и ИБС имеет, прежде всего, взаимоотношающее течение. Клиническая картина при наличии сочетанной патологии ХОБЛ и ИБС характеризуется увеличением распространенности тяжелого течения ХОБЛ, что проявляется ухудшением показателей проходимости бронхов при сочетании ХОБЛ и ИБС: по сравнению с изолированной ХОБЛ ОФВ1 было ниже на 8,8%, ОВФ1/ФЖЕЛ на 8,9%, МОС75 на 18,3%; отмечалось усиление (в балльной оценке) таких симптомов, как кашель, одышка. Подобные результаты получены в работе Павленко В.И. (2012), где показано увеличение показателей бронхообструкции при сочетанном течении ХОБЛ и ИБС по сравнению с изолированным течением ХОБЛ. Нами отмечено повышение частоты встречаемости высокого функционального класса стенокардии (3 функциональный класс) при сочетании ХОБЛ и ИБС до 49 % случаев, а также, что изменения в различных отделах сердца (правых, а затем и левых) происходят на всех стадиях ХОБЛ, усугубляясь по мере прогрессирования нарушений функции внешнего дыхания. Изменения в правых отделах сердца (гипертрофия правого желудочка и предсердия) начинают выявляться при ХОБЛ уже на ранних стадиях заболевания, встречаемость этих изменений выше по мере прогрессирования заболевания. При сочетании ХОБЛ и ИБС изменения в левых отделах сердца также встречаются чаще, чем при изолированном течении ХОБЛ или ИБС, и выявляются уже при легком и средне тяжелом течении ХОБЛ. Например, частота встречаемости гипертрофии левого желудочка возрастает при крайне тяжелом течении ХОБЛ до 45,5 %, при сочетанной патологии гипертрофия левого желудочка встречается уже в 73,3% случаев. Также нами отмечено, что у пациентов с тяжелым течением ХОБЛ в сочетании с ИБС увеличивается частота встречаемости гипертрофии обоих как левых, так и правых отделов сердца до 38,9%, что приводит к более тяжелому течению и сердечно-сосудистой патологии.

При сочетании ХОБЛ и ИБС имеет место высокая частота встречаемости нарушений ритма и проводимости (желудочковые экстрасистолы, блокада правой и левой ножки пучка Гиса) уже при легком течении ХОБЛ (69 %), которая возрастает с увеличением тяжести бронхообструкции до 93,3%. Таким образом, результаты анализа показателей ЭКГ и функции дыхания у пациентов с ХОБЛ различной степени тяжести в сочетании с ИБС стабильного течения позволяют говорить о наличии синдрома «взаимного отягощения». Что касается патогенеза ИБС при ХОБЛ и их взаимоотношений, то далеко не все механизмы достаточно изучены. Обсуждая вопрос о сочетании ИБС и ХОБЛ, необходимо отметить, что оба эти заболевания имеют одинаковый фактор риска — курение, которое является одним из важнейших звеньев патогенеза формирования ХОБЛ и ИБС. На молекулярном уровне, ведущая роль в патогенетических механизмах взаимосвязи ХОБЛ и ИБС отводится системе цитокинов (Болдина М.В., 2014, Ambrose J.A., 2004).

В данной работе, при исследовании значений маркеров системного воспаления отмечено, что высокие значения выявлены как при ХОБЛ, так и при сочетании ХОБЛ и ИБС. При сравнительной оценке уровней маркеров воспаления оказалось, что они имели достоверно более высокие значения у пациентов с сочетанной патологией. Так, у пациентов с ХОБЛ в сочетании с ИБС уровень фибриногена крови ($4,17 \pm 0,12$ г/мл) был достоверно выше таковой при изолированной ХОБЛ ($3,62 \pm 0,11$ г/мл) ($p < 0,05$). При анализе уровня провоспалительных цитокинов отмечен достоверно ($p < 0,05$) более высокий уровень TNF- α ($18,03 \pm 3,11$ пг/мл) против ($6,08 \pm 0,45$ пг/мл) при изолированном ХОБЛ ($p < 0,05$), и IL-8 ($78,03 \pm 4,75$ пг/мл) против ($63,03 \pm 3,4$ пг/мл) ($p < 0,05$) у больных с сочетанной патологией по сравнению с больными ХОБЛ. С учетом имеющихся сведений о биологическом значении TNF- α , IL-8, играющих роль в инициации воспалительного ответа, их существенное повышение при сочетанной патологии, по сравнению с изолированным течением ХОБЛ и ИБС, может свидетельствовать о более активном системном воспалении при сочетании заболеваний. Из литературы известно, что повышение TNF- α , IL-8

вне обострения ХОБЛ способствует персистенции воспаления, а также процессу апоптоза клеток эндотелия, атеросклерозу и развитию сердечно-сосудистых осложнений (Павленко В.И., 2011, Holguin F., 2011). Также, при сочетанной патологии отмечен достоверно более высокий уровень фибриногена, по сравнению с изолированным течением заболеваний. Повышение фибриногена можно рассматривать, как увеличение риска тромботических осложнений, нарастающее при сочетании ХОБЛ и ИБС. Патогенетические связи уровня провоспалительных цитокинов с тяжестью проявлений при ХОБЛ показаны нами на примере корреляционного анализа уровня TNF- α и IL-8 бронхоальвеолярного секрета с показателями функции внешнего дыхания. У пациентов с более высокими значениями TNF- α мокроты и IL-8 смывов из бронхов регистрируются более низкие показатели ОФВ1% и ПОС выдоха %, ЖЕЛ %, что может свидетельствовать об участии данных цитокинов в развитии бронхообструкции у больных ХОБЛ.

Интересно отметить, что при сравнении вентиляционной способности легких у пациентов с сочетанной патологией выявлены более значимые нарушения проходимости бронхов по сравнению с изолированной ХОБЛ. При сочетании ХОБЛ и ИБС ОФВ1 был ниже на 16,02%, ПОС выдоха на 6,8 %, МОС 50 на 21,38 %, МОС75 на 18,3 %, СОС 25-75 на 25,3%. Эти изменения можно связать с высокой активностью системного воспаления и повышением уровня провоспалительных цитокинов, который имел отрицательную корреляционную связь с показателями бронхообструкции. По-видимому, при выраженном системном воспалении сохраняется активность и местного воспаления, что проявляется синдромом «взаимного отягощения» ХОБЛ и ИБС при их сочетании.

Также, нами показана роль местного и системного воспаления не только в развитии и тяжести бронхообструкции при ХОБЛ, но и влияние на липидный, углеводный обмен, что создает условия, способствующие формированию атеросклероза и ИБС. По результатам оценки липидограммы пациентов с изолированной ХОБЛ и при сочетанной патологии, показана отчетливая тенденция к усилению

дислипотеинемии у пациентов с сочетанием ХОБЛ и ИБС. У этих пациентов отмечено более высокое значение уровня триглицеридов ($2,39 \pm 0,21$ ммоль/л), ЛПНП ($4,47 \pm 0,18$) и к/а ($3,41 \pm 0,18$). Также происходит снижение фракций ЛПВП в сыворотке крови, угнетение синтеза которых можно связать с активностью $\text{TNF-}\alpha$, что доказывают выявленные обратные корреляционные связи (высокие значения $\text{TNF-}\alpha$ имели достоверную ($p = 0,035$) отрицательную связь с уровнем ЛПВП ($r = -0,380$)). Кроме того, высокий уровень триглицеридов, ЛПНП, к/а у пациентов с сочетанной патологией достоверно коррелировал с уровнем цитокинов $\text{TNF-}\alpha$ и $\text{IFN-}\gamma$, что может свидетельствовать о связи атерогенеза и развития ИБС с высокой активностью системного воспаления при ХОБЛ.

С учетом вышеизложенного, можно рассматривать взаимосвязь течения ХОБЛ и ИБС не только с позиции сочетания различных нозологических форм, наличия общих факторов риска, но и с точки зрения «синдрома взаимоотношения», ведущим патогенетическим фактором которого является высокая активность воспаления в бронхах и на системном уровне, сопровождающаяся цитокиновым дисбалансом.

Выводы

1. Выявлен высокий уровень содержания нейтрофилов, IL-8, $\text{TNF-}\alpha$, γ - IFN в бронхиальном секрете у больных ХОБЛ легкой и средней степени тяжести, что свидетельствует о персистирующем характере воспаления в бронхах уже на ранних этапах заболевания.
2. Выявлен повышенный уровень СРБ, лейкоцитов, фибриногена, провоспалительных цитокинов IL-8, $\text{TNF-}\alpha$, γ - IFN в сыворотке крови пациентов с ХОБЛ различной сте-

пени тяжести, что свидетельствует о системном характере воспаления при этом заболевании.

3. Определяется взаимосвязь курения и уровня цитокинов IL-8, TNF- α , γ -IFN, IL-10 в бронхиальном секрете и сыворотке крови, что подтверждает роль курения в развитии местного и системного воспалительного процесса у больных ХОБЛ, в том числе при сочетании с ИБС.
4. Выявлена взаимосвязь уровня TNF- α , IL-8 мокроты и смывов, γ -IFN сыворотки с показателями бронхиальной проходимости у больных ХОБЛ, что подтверждает роль воспаления в развитии бронхообструкции.
5. Положительные корреляционные связи уровня цитокинов IL-8 бронхиального секрета и IL-8, γ -IFN сыворотки крови могут подтверждать, что воспаление в бронхах связано с системным воспалением у пациентов с ХОБЛ.
6. Выявлена взаимосвязь уровня γ -IFN сыворотки крови и уровня холестерина, TNF- α с уровнем ЛПНП, ЛПВП, что подтверждает влияние этих цитокинов на развитие дислипидемии при ХОБЛ.
7. У пациентов с сочетанием ХОБЛ и ИБС выявлен более высокий уровень IL-8, TNF- α , γ -IFN, и снижение IL-10, а также, более высокие показатели функциональной одышки и кашля, что коррелировало с более выраженной степенью бронхообструкции. Это позволяет говорить о «синдроме взаимоотношения» ХОБЛ и ИБС.
8. Применение иГКС оказывает ингибирующее влияние не только на уровень провоспалительных цитокинов в бронхиальном дереве, но и на цитокины сыворотки крови.

Практические рекомендации

1. Определение уровня цитокинов IL-8, TNF- α , γ - IFN в мокроте можно рекомендовать для оценки активности воспаления как в бронхах, так и на системном уровне у больных ХОБЛ различной степени тяжести.
2. На основании выявленных положительных корреляционных связей уровня провоспалительных цитокинов TNF- α , γ - IFN с повышением холестерина, ЛПНП, рекомендовано выполнение анализа на липидный спектр крови всем пациентам с ХОБЛ.
3. На основании выполненного анализа терапии и концентрации провоспалительных цитокинов, рекомендовано использовать иГКС для базисной терапии уже при средней степени тяжести ХОБЛ.
4. При составлении плана лечения ХОБЛ при сочетании с ИБС предложено учитывать более тяжелое течение сочетанной патологии и выраженность воспалительного процесса.

Список сокращений

АМ	Альвеолярный макрофаг
БАЛ	Бронхоальвеолярный лаваж
БА	Бронхиальная астма
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ГЛЖ	Гипертрофия левого желудочка
ППЖ	Гипертрофия правого желудочка
ППП	Гипертрофия правого предсердия
ГЛП	Гипертрофия левого предсердия
ЖЕЛ	Жизненная емкость легких
ИБС	Ишемическая болезнь сердца
ИГКС	Ингаляционные глюкокортикостероиды
ИМ	Индукцированная мокрота
ИФА	Иммуноферментный анализ
ЛЖ	Левый желудочек
ЛП	Левое предсердие
МОС выд 50,70	Максимальные объемные скорости экспираторного потока на разных уровнях ФЖЕЛ (50% и 70%)
ОФВ1	Объем форсированного выдоха за первую секунду
ПЖ	Правый желудочек
ПП	Правое предсердие
ПСВ	Пиковая скорость выдоха
СД	Сахарный диабет
СОС 25-75	Средняя объемная скорость выдоха на уровне 25-75% ФЖЕЛ

ФВД	Функция внешнего дыхания
ФЖЕЛ	Форсированная жизненная емкость легких
ХОБЛ	Хроническая обструктивная болезнь легких
IFN- γ	Интерферон- γ
IL- 6,8,10	Интерлейкин- 6,8,10
TNF- α	Фактор некроза опухоли - α

Список литературы

1. Авдеев, С.Н. Клиническое значение С- реактивного белка при ХОБЛ / С.Н.Авдеев // Медицинский вестник. - 2009. – № 18. - С. 487.
2. Авдеев, С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание / С.Н. Авдеев // Пульмонология. - 2007. - №2.- С. 100-116.
3. Авдеев, С.Н. Ингибиторы фосфодиэстеразы-4: новые перспективы противовоспалительной терапии ХОБЛ / С.Н. Авдеев // Фарматека. – 2013. - №4. – С. 2-5.
4. Авдеев, С.Н. Рабочая тетрадь для образовательной программы «Клуб ведущих Пульмологов» январь- декабрь 2013 г. Диагностика и лечение хронической обструктивной болезни легких / С. Н. Авдеев. – М.: Атмосфера, 2013. – 176 с.
5. Аверьянов, А.В. Аспекты патогенеза эмфиземы легких у больных ХОБЛ/ А.В. Аверьянов, М.В. Самсонова, А.Л.Черняев // Пульмонология. -2008. - № 3. - С. 48-52.
6. Антонов, Н.С. Курение как фактор риска развития хронической обструктивной болезни легких / Н.С. Антонов, Г. М. Сахарова // Хроническая обструктивная болезнь легких: монография / под ред. А.Г. Чучалина. - Москва: Атмосфера, 2011. - С. 30-39.
7. Арутюнов, Г.П. Пациент с хронической обструктивной болезнью легких: взгляд кардиолога / Г.П. Арутюнов // Пульмонология и аллергология. – 2012. - №4. – С. 15-18.
8. Астафьев, А.В. Динамика клинических, функциональных и иммунологических показателей бронхолегочного воспаления при внебольничной пневмонии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких под влиянием комплексной терапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.В. Астафьев. - 2009. – 44с.
9. Бабанов, С.А. Табакокурение среди лиц старшего возраста / С.А. Бабанов, Н. О. Захарова // Клиническая геронтология. - 2006. - №3. – С. 47-48.

10. Бабченко, П.К. Оценка и пути коррекции нарушений функции внешнего дыхания у больных хронической сердечной недостаточностью: дис. ... канд. мед. наук / П.К. Бабченко. – Москва, 2004. - 110с.
11. Белобородова, Э.И. Внелегочное проявление хронической обструктивной болезни легких: клинические и функционально-морфологические аспекты изменений кишечника / Э.И. Белобородова, Л.А. Крицкая, А.В. Асанова, Е.В. Семенова // Бюллетень сибирской медицины. - 2009. - Т4. - №2. - С.- 212-220.
12. Бережницкий, М.Н. Хроническое легочное сердце / М.Н. Бережницкий, А.Ф.Киселева, П. В. Бигарь // Киев. - 1991.-149с.
13. Блом, Н.Э. Особенности цитокинового баланса при хронической обструктивной болезни легких // Н.Э. Блом // Русский медицинский журнал. - 2006. – № 22. – С. 1620–1621.
14. Бобров, В. А. Состояние регионарной гемодинамики при хроническом обструктивном бронхите с артериальной гипертензией / В.А. Бобров, И.М. Фуштей, С.Н. Поливода // Терапевтический архив. - 1986. –Т 58. - №12. – С. 20—24.
15. Болдина, М.В. Участие провоспалительных цитокинов IL-17, IL-18 и TNF- α в развитии нарушений легочной и внутрисердечной гемодинамики при хронической обструктивной болезни легких / М.В. Болдина, Л.Б. Постникова, Н.И. Кубышева, С.К. Соодаева // Пульмонология. – 2014. - №1. – С. 11.
16. Букреева, Е.Б. Характеристика клеточного и биохимического профиля индуцированной мокроты и крови у курящих и некурящих здоровых людей / Е.Б. Букреева, Л.И. Волкова, В.В. Боярко // Пульмонология, 2004. - № 2. - С. 78-83.
17. Варвянская, Н.В. Эффективность терапии обострений хронической обструктивной болезни легких и биомаркеры воспаления / Н.В. Варвянская, М.С. Санжаровская, Н.С. Ямкина, И.Н. Печеркина, О.Е. Акбашева, А.А. Смотровая, А.А. Будкова, Е.П. Рослякова, Г.Э. Черногорюк // Уральский медицинский журнал. – 2007. – № 8. – С. 17-20.

18. Васильева, О.С. Воздействие факторов окружающей среды и ХОБЛ / О.С. Васильева // Пульмонология. - 2003. - № 6. - С. 1-4.
19. Верткин, А.Л. Коморбидность при хронической обструктивной болезни легких: роль хронического системного воспаления и клиникофармакологические ниши рофлумастида / А.Л. Верткин, А.С. Скотников, О. М. Губжокова // Лечащий врач. – 2013.- №9. – Ч.1. – С.20-26.
20. Визель, А.А. Хроническая обструктивная болезнь легких: воспаление как ключевая проблема / А.А. Визель // Практическая медицина. – 2009. - №3 (35). – С.22-24.
21. Волкова, Н.Н. Клиническая семиотика атриомегалии при заболеваниях сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем, 2004г.
22. Герасимова, Е.Б. Эффективность гиполипидемической терапии у пациентов с ХОБЛ / Е.Б. Герасимова, Е.Д. Баздырев, С. А. Смакотина, О. Н. Хрячкова, Н. В. Солдатова // Медицина и образование в Сибири. – 2014. - №2. – С. 45-47.
23. Геренг, Е.А. Морфологические и биохимические маркеры воспалительных реакций в слизистой оболочке бронхов при тяжелой форме бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких / Е.А. Геренг, И.В. Суходоло, Р.И. Плешко // Бюллетень Сибирской медицины. - 2009. - № 3. - С. 11.
24. Гусева, Д.Е. Роль С-реактивного белка и других маркеров острой фазы воспаления при атеросклерозе / Д.Е. Гусева, Е.Г. Пономарь // Клиническая медицина. 2006. - №5. - С. 25 - 30.
25. Дворецкий, Л.И. Анемия у больных ХОБЛ: коморбидность или системные проявления? / Л.И. Дворецкий // Пульмонология. – 2012. – №2. С.5-11.
26. Дементьева, Е.А. Цитобиохимические маркеры воспаления при обострении ХОБЛ на фоне противовоспалительной терапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.А. Дементьева. Томск. - 2004. -45с.
27. Демьянов, А.В. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике / А.В. Демьянов, А.Ю. Котов, А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. - 2003. – №2 (3). - С20-35.

28. Дулина, Т.Р. Биомаркеры воспаления у больных бронхиальной астмой в индуцированной мокроте и выдыхаемом воздухе: автореф. дис. ... канд. мед.наук /Т.Р. Дулина. - Москва, 2009. - 24с.
29. Жданов, В.Ф. Особенности легочной микроциркуляции и функции внешнего дыхания у больных бронхиальной астмой с системной артериальной гипертензией / В.Ф. Жданов, В.И. Амосов, Т.М. Сеницина, Е.Э. Ярцева // Терапевтический архив. – 1991.- №63 (10).- С.144-146.
30. Задонченко, В.С. Артериальная гипертензия и хроническая обструктивная болезнь легких- проблемы выбора терапии / В.С. Задонченко, Т.В. Адашева, В.В. Ли // Лечащий врач. – 2012. - №7.- С.1-7.
31. Зайцева, Г.А. Цитокиновый статус крови доноров и ее компонентов / Г.А. Зайцева, О.А. Вершинина, О.И. Матрохина, Е.А. Сенькина, М.В. Карпова // Фундаментальные исследования. – 2001. - №3. - С.61-65.
32. Зиновьев, С.В. Цитологическая характеристика парциального состава клеток бронхоальвеолярного лаважа / С.В. Зиновьев, В.С. Козлов // Вестник новых медицинских технологий. -2010. –Т.12. -№2. –С.194-195.
33. Задонченко, В.С. Нарушения ритма сердца у больных хроническими обструктивными болезнями легких / В.С. Задонченко, И.В. Погонченкова, З.О. Гринева // Пульмонология. - 2003. - №6. - С.88-92.
34. Зыков, К.А. Комбинированная бронхолитическая терапия у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и сочетанной сердечно-сосудистой патологией / К.А. Зыков, О.Ю. Агапова // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2012. - №4. – С. 24-30.
35. Илькович, М.М. Патогенез хронической обструктивной болезни легких / М.М. Илькович, Н.А. Кузубова // Хроническая обструктивная болезнь легких: монография / под ред. А.Г. Чучалина. – Москва. Атмосфера. -2011. – С.82-111.

36. Каразей, Е.А. Диагностическое и клиническое значение определения некоторых цитокинов в сыворотке крови при обострении хронической обструктивной болезни легких / Е.А. Каразей // Медицина. - 2007. - №7. – С. 12.
37. Кароли, Н.А. Дисфункция эндотелия у больных хроническими обструктивными болезнями легких / Н.А. Кароли, А.П. Ребров, Ю.Н. Юдакова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. - 2004. - №4. –С.19-23.
38. Кароли, Н.А. Влияние курения на развитие эндотелиальной дисфункции у больных ХОБЛ / Н.А. Кароли, А.П. Ребров // Пульмонология. - 2004. - №2. – С.70—8.
39. Кароли, Н.А. Хроническая обструктивная болезнь легких и кардиоваскулярная патология: клинико – функциональные взаимоотношения и прогнозирование течения: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Н.А. Кароли. – Саратов, 2009. - 44с.
40. Кетлинский, С.А. Th 17 - новая линия дифференцировки Т хелперов // С.А. Кетлинский // Цитокины и воспаление. - 2009. - Т. 8. - № 2. - С. 3 - 15.
41. Киняйкин, М.Ф. Влияние гипоксемии и коморбидной кардиоваскулярной патологии на качество жизни и некоторые клинико-функциональные показатели пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / М.Ф. Киняйкин // Пульмонология. – 2011. - №4. –С. 54-57.
42. Клестер, Е.Б. Особенности лечения хронической обструктивной болезни легких при сочетанной патологии / Е.Б. Клестер, Я.Н. Шойхет // Клиническая медицина. – 2009 - №10. – С. 41-46.
43. Клячкина, И.Л. Лечение тяжелых обострений хронической обструктивной болезни легких / И.Л. Клячкина, Ю.К. Дмитриев // Клиническая медицина. -2012. - №3. – С.69-73.
44. Кострова, Т.О. Патогенетическая значимость нарушения баланса цитокинов у лиц с хроническими неспецифическими заболеваниями легких / Т.О. Кострова, Г.В. Лисаченко, Л.Ф. Коломендина и др. // Сибирский медицинский журнал. - 2007. - Т. 22. - № 4. - С. 30 - 35.

45. Котович, И.Л. Диагностическое значение исследования клеток, цитокинов и компонентов сурфактанта легких в бронхоальвеолярной жидкости / И.Л. Котович, А.Д. Таганович // Медицинские новости, - 2000. - № 9. - С. 5-8.
46. Кочеткова, Е.А. Цитокиновый статус у больных хронической обструктивной болезнью легких / Е.А. Кочеткова, М.В. Волкова // материалы 13 Национального конгресса по болезням органов дыхания, 2003. - С.330.
47. Кубышева, Н.И. Молекулярные и клеточные маркеры воспаления при хронической обструктивной болезни легких: автореф. дис. ... док-ра мед. наук / Н.И. Кубышева. Нижний Новгород, 2012. -45с.
48. Кузубова, Н.А. Патологические механизмы формирования хронической обструктивной болезни легких (Клинико-экспериментальное исследование): дис. ... док-ра мед. наук / Н.А. Кузубова. СПб, 2009. – с 340.
49. Кушкова, Д.Х. Диагностическое и прогностическое значение ФНО-а у больных ИБС: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Д.Х. Кушкова. Москва, 2009. – 40с.
50. Лещенко, И.В. Лечение хронической обструктивной болезни легких в стабильном течении / И.В. Лещенко // Хроническая обструктивная болезнь легких: монография / под ред. А.Г. Чучалина. -2 изд. – Москва: Атмосфера. - 2011. – С.339-330.
51. Лещенко, И.В. Биомаркеры воспаления при хронической обструктивной болезни легких / И.В. Лещенко, И.И. Баранова // Пульмонология. – 2012. - № 2. – С. 108-117.
52. Лучкина, О.Е. Провоспалительные цитокины при хронической обструктивной болезни легких: дис. Канд. мед. наук / О.Е. Лучкина. – Ставрополь, 2007. – с.120.
53. Макарова, М.А. Артериальная ригидность и эндотелиальная дисфункция у больных ХОБЛ / М.А. Макарова, С.Н. Авдеев // Пульмонология. – 2011. - №4. – С.109-115.
54. Малыш, Г.Ю. Клиническая эффективность лечения системной и легочной артериальной гипертензии у больных ХОБЛ с применением блокаторов медленных кальциевых каналов: дис. ... канд. мед. наук / Е.Ю. Малыш. Воронеж, 2007. – 126 с.

55. Марущак, О.С. Качество жизни пациентов с различными стадиями хронической обструктивной болезни легких: дис. ... канд. мед. наук / О.С. Марущак. – Самара. - 2009. – 169 с.
56. Мухина, Н.А. Интерстициальные болезни легких: руководство / Н.А. Мухина. Москва: Литтерра. - 2007. - 159 с.
57. Некрасов, А.А. Качество жизни у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и определяющие его факторы / А.А. Некрасов, А.Н. Кузнецов, О.В. Мельниченко, Т.И. Кабанова // Пульмонология. – 2011. - №5. – С. 48-50.
58. Некрасов, А.А. Ремоделирование сердца у больных с хронической обструктивной болезнью легких / А.А. Некрасов, А.Н. Кузнецов, О.В. Мельниченко, И.С. Круглова // Медицинский альманах. – 2011. - №3 (16). – С. - 112-115.
59. Немцов, В.И. Концептуальные модели различных вариантов бронхиальной астмы на основе нового метода системного моделирования: автореф. дис. ... докт. мед. наук / В.И. Немцов. - СПб, 1995. - 32 с.
60. Нестерова, И.В. Регуляция апоптоза в системе нейтрофильных гранулоцитов / И.В. Нестерова, И.Н. Швыдченко // Аллергология и иммунология. – 2001. - №2 (1). – С. 53-67.
61. Овчаренко, С. И. Хроническая обструктивная болезнь легких и артериальная гипертензия: обзор литературы / С.И. Овчаренко, З.Н. Нерсисян // Пульмонология. -2012. – Т. 14, №11. – С. 51-55.
62. Ольбинская, Л.И. Динамика суточного профиля артериального давления при хронических обструктивных заболеваниях легких в сочетании с артериальной гипертонией на фоне лечения эналаприлом / Л.И. Ольбинская // Терапевтический архив. – 2002. - №74(3). – С.59—62.
63. Павленко, В.И. ХОБЛ в сочетании с ИБС, клиничко-функциональные особенности течения, механизмы взаимоотношения, диагностика, прогнозирование, течение: автореф. дис. ... док. мед. наук / В.И. Павленко. – Благовещенск, 2012. - с. 33.

64. Попова, Т.Н. Особенности клинико-лабораторных проявлений и нутритивного статуса у больных ХОБЛ и в сочетании с метаболическим синдромом: дис. ... канд. мед. наук / Т.Н. Попова. -Тюмень, 2009. - 130с.
65. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – Москва: МедиаСфера, 2002. – 312с.
66. Рогачева, Н.Н. О гомогенизации мокроты для цитологического исследования / Н.Н. Рогачева, Т.Ю. Ямщикова // Лабораторное дело. - 1985. - №2. – С. 35-38.
67. Рязанов, А.С. Особенности клинического течения ХОБЛ при метаболическом синдроме, роль системного воспаления / А.С. Рязанов, С.А. Киреев, Н.Н. Еременко // Ожирение и метаболизм. – 2010. - №2. – С.49-53.
68. Садыгов, А.С., Активность Т-лимфоцитов хелперов 2типа у больных бронхиальной астмой и туберкулезом легких / А.С. Садыгов, Т.П. Сесь, Г.Л. Бакланова // Медицинская иммунология. - 2001. - Т.3, №4. - С547.
69. Самсонова, М.В. Диагностические возможности бронхоальвеолярного лаважа / М.В. Самсонова // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. - 2006. - №4. - С. 8-12.
70. Сесь, Т.П. Характеристика аутоиммунного компонента хронического воспалительного процесса при идиопатическом фиброзирующем альвеолите / Т.П. Сесь, Л.А. Колодкина, Т.В. Котенко, Р.А. Суркова, Л.Н. Новикова, И.В. Двораковская, А.А. Бажанов // Медицинская иммунология. – 2000. – Т2, №3. – С. 45-50.
71. Сметнева, Н.С. Роль воспалительных факторов в развитии сердечно-сосудистой патологии при хронической обструктивной болезни легких / Н.С. Сметнева, С.А. Завьялова, А.М. Попкова, И.Ю. Малышев // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 3–1. – С. 162-166.
72. Терских, В.А. Возможности оптимизации использования иммунологических тестов в оценке качества донорской крови: автореф. дис. канд. мед. наук / В.А. Терских. – Челябинск, 2003. – 20 с.

73. Тугуз, А.Р. Исследование соотношений основных цитокинов в крови онкологических больных и здоровых доноров / А.Р. Тугуз // Иммунология. – 2003. – №3. – С. 184–185.
74. Туев, А.В. Клиническая оценка функции лейкоцитов у больных с синдромом бронхиальной обструкции / А.В. Туев, В.Ю. Мишланов // Астма. – 2001. – №2 (1). – С.128-129.
75. Угай, Л. Г. Связь между лептином, адипонектином и костным метаболизмом при хронической обструктивной болезни легких / Л.Г. Угай, Е.А. Кочеткова, В.А. Невзорова // Дальневосточный медицинский журнал. -2012. - № 3. - С. 14-18.
76. Федосенко, С.В. Характеристика нейтрофилов и макрофагов индуцированной мокроты больных хронической обструктивной болезнью легких на фоне базисной терапии / С.В. Федосенко, Г.Э. Черногорюк, Н.А. Кириллова, А.Ю. Фисенко, Е.П. Рослякова // Бюллетень сибирской медицины. – 2011. – Т. 10, № 6. – С. 52-56.
77. Филимонова, Е.С. Оценка эффективности цитологической диагностики злокачественных образований в легких / Е.С. Филимонова, С.Л. Тарасенко, Ю.А. Дыхно, Ф.Б. Хлебникова // Сибирское медицинское обозрение. – 2014. - №3 (87). –С. 65-69.
78. Филонова, Н.Н. Особенности клеточного состава индуцированной мокроты и межклеточных взаимодействий при хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астме: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.Н. Филонова. - Красноярск, 2006. - 23 с.
79. Фрейдлин, И.С. Иммунопатологические механизмы воспаления бронхов и легких /Механизмы воспаления бронхов и легких и противовоспалительная терапия: под ред. Г.Б. Федосеева / И.С. Фрейдлин, А.А. Тотолян // СПб. Нормедиздат. - 1998. – С.194–298.
80. Хаитов, В.А. Иммунология локального и системного воспаления / В.А. Хаитов, Е.Ю. Гусев // Аллергология и иммунология. - 2001. - №5. –С. 5-6.

81. Черешнев, В. А Системное воспаление — миф или реальность? / В.А. Черешнев, Е.Ю. Гусев, Л.Н. Юрченко // Вестник Российской академии наук. - 2004. - Т. 74, № 3, С.- 219–227.
82. Черногорюк, Г.Э. Клиническая эффективность кларитромицина (клабакса) при обострении хронической обструктивной болезни легких и его влияние на цитобиохимические маркеры воспаления / Г.Э. Черногорюк, А.А. Смотровая, А.Ю. Фисенко, О.Е. Акбашева, Т.К. Климентьева, Е.П. Рослякова, А.А. Михайлова, Н.В. Варвянская Н.В, Н.С. Санжаровская, Н.А.Кириллова, С.В. Федосенко // Практическая медицина. –2011. – № 3 (51). – С. 92-97.
83. Черняев, А.Л. Воспаление при хронической обструктивной болезни легких: молекулярные основы патогенеза / А. Л. Черняев, М. В. Самсонова // Consilium Medicum. – 2008. - Том 10. – С. 1-3.
84. Чичерина, Е.Н. Клинико-функциональные особенности состояния миокарда в зависимости от тяжести хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы: дис. ... док - ра мед. наук / Е.Н. Чичерина. – Пермь, 2006. – 340 с.
85. Чучалин, А.Г. Стандарты по диагностике и лечению больных хронической обструктивной болезнью легких / А.Г. Чучалин // Москва. Атмосфера. – 2005. -96с.
86. Шальнова, С.А. Ишемическая болезнь сердца в России: распространенность и лечение (по данным клинико-эпидемиологических исследований) / С.А. Шальнова, А.Д. Деев // Терапевтический архив 2011. № 1. С. 7–12.
87. Шаповалова, Т.Г. Особенности ремоделирования сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких, сочетанной с ишемической болезнью сердца / Т.Г. Шаповалова, Н.В. Шелобанова, М.В. Волкова М.В. // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2009. - Т 5, № 3. - С. 352–355.
88. Alexopoulos, E.C. Comparative analysis of induced sputum and bronchoalveolar lavage fluid (BALF) profile in asbestos exposed workers / E.C. Alexopoulos, D. Bouros, M. Dimadi // Journal of Occupational Medicine and Toxicology. - 2011. - Vol. 6. - P. 23.

89. Ambrose, J.A. The pathophysiology of cigarettesmoking and cardiovascular disease: an update / J.A. Ambrose, R.S. Barua // *Am. Coll. Cardiol.* – 2004. - № 43. –P. 1731–1737.
90. Andreassen, H. Chronic obstructive pulmonary disease as a sys-temic disease: an epide-miological perspec-tive / H. Andreassen, J. Vestbo // *Eur Respir J Suppl.* - 2003. - № 46. - P.2-4.
91. Anthonisen, N.R. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study / N.R. Anthonisen, J.E. Connett, P.L. Enright, J. Manfreda // *Am J Respir Crit Care Med.* - 2002. – №166. – P.333—339.
92. Apostol, G.G. Early life factors contribute to thedecrease in lung function between ages 18 and 40: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults study / G.G Apostol, D.R. Jacobs, A.W. Tsai // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2002. - №166. – P. 166—172.
93. Balbi, B. Bronchoalveolar lavage, sputum and exhaled clinically relevant inflammatory markers: values in healthy adults / B. Balbi, P. Pignatti, M. Corradi // *European Respiratory journal.* - 2004. - Vol. 30, № 4. - P. 769 -781.
94. Barczyk, A. Cytokine production by bronchoalveolar lavage T lymphocytes in chronic obstructive pulmonary disease / A. Barczyk // *J Allergy Clin Immunol.* - 2006. - № 117. – P. 1484-1492.
95. Barnes, P.J. Chronic obstructive pulmonary disease / P.J. Barnes // *N Engl J Med.* - 2000. - № 343. –P. 269—80.
96. Barnes, P.J. The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease / P.J. Barnes // *Journal of Clinical Investigation.* = 2008. - №118 (11). – P. 3546.
97. Barnes, P.J. Pulmonary biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease / P.J. Barnes, B. Chowdhury, S.A. Kharitonov et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2006. - №174. – P. 6 –14.
98. Barnes, P.J. Systemic manifestations and comorbidities of COPD / P.J. Barnes, B.R.Celli // *Eur. Respir. J.* – 2009. № 33. P. - 1165–1185.

99. Barua, R.S. Dysfunctional endothelial nitric oxide biosynthesis in healthy smokers with impaired endothelium-dependent vasodilatation / R.S. Barua, J.A. Ambrose // *Circulation*. – 2001. - № 104. – P. 1905—1910.
100. Blake, G.J. C-reactive protein and other inflammatory risk markers in acute coronary syndromes / G.J. Blake, P.M. Ridker // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2003. Vol. 41. - P. 37–42.
101. Bohadana, A. Mechanisms of chronic airway obstruction / A. Bohadana A., D. Tecluseu, Y. Martinet // *Respir. Med.* - 2004. № 98. – P 139–151.
102. Bocchino, V. Eotaxin and CCR3 are upregulated in exacerbations of chronic bronchitis / V. Bocchino // *Allergy*. -2002. Vol. 57, № 1. -P. 17 – 22.
103. Bonella, F. Costabe Bronchoalveolar lavage / F. Bonella, S. Ohshimo, P. Bauer, J. Guzman // *European Respiratory Monograph*/ - 2010. - P. 48, 59-72.
104. Bon, J.M. Plasma inflammatory mediators associated with bone metabolism in COPD / J.M. Bon., Yi Zhang , S.R. Duncan // *COPD*. - 2010. - № 7. - P.186-191.
105. Brekke, P. H. Troponin-T elevation and long-term mortality after chronic obstructive pulmonary disease exacerbation / P. H. Brekke, T. Omland, S. H. Holmedal // *Eur Respir J*. - 2008. - № 31. – P.563–570.
106. Brightling, C.E. Clinical applications of induced sputum/ C.E. Brightling // *Chest*. - 2006. - Vol. 129. - P. 1344-1348.
107. Calverley, P.M. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease / P.M. Calverley, J.A. Anderson, B. Celli // *N Engl J Med*. - 2007. – Vol. 356. – P.775-789.
108. Calverley, P.M. Cardiovascular events in patients with COPD / P.M. Calverley, J.A. Anderson, B. Celli // *TORCH study results. Thorax*. – 2010. – Vol. 65. – P. 719-725.
109. Cazzola, M. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers / M. Cazzola, W. MacNee, F. J. Martinez // *Eur Respir J*. – 2008. -№ 31. – P.416–469.

110. Celli, B.R. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study / B.R. Celli, N.E. Thomas, J.A. Anderson // *Am J Respir Crit Care Med.* - 2008. - №178. - P.33.
111. Celli, B.R. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease / B.R. Celli, Barnes P. J. // *Eur. Respir. J.* - 2007. - № 29. - P. 1224–1238.
112. Chung, K.F. Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease / K.F. Chung // *Eur Respir J.* - 2001. - № 18. - P.50-59.
113. Cordeir, C.R. Bronchoalveolar Lavage Do We Need It? / C.R. Cordeir, J. Cemlyn-Jones // *European Respiratory journal.* - 2008. - Vol. 4. - P. 320 - 324.
114. Costable, U. Bronchoalveolar lavage in other interstitial lung diseases / U. Costable, J. Guzman, F. Bonella // *Semin Respir Crit Care Med.* - 2007. - Vol. 28. - P. 514-524.
115. Cracowski, J. Increased lipid peroxidation in patients with pulmonary hypertension / J. Cracowski, G. Bessrd // *Am J Respir Crit Care Med.* - 2001. - №164. - P. 1038—1042.
116. Decramer, M. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomized controlled trial / M. Decramer, B. Celli, S. Kesten, T. Lystig, S. Mehra // *Lancet.* - 2009. - Vol. 374. - P.1171.
117. Eagan, T.M.L. Body composition and plasma levels of inflammatory biomarkers in COPD / T.M.L. Eagan, P. Aukrust, T. Ueland et al // *Eur. Respir. J.* - 2010. - № 36. P.1027–1033.
118. Earley, S. Hypoxia-induced pulmonary endothelin-1 expression is unaltered by nitric oxide / S. Earley, L.D. Nelin, G. Chicoine, B.R. Walker // *J Appl. Physiol.* - 2002. - № 92. - P.1152—1158.
119. Eric, M. Impact of statins and ACE inhibitors on mortality after COPD exacerbations/ M. Eric, A. Laurel, I. Marcos // *Respiratory Research.* - 2009. - № 10 (1). - P. 45.
120. Faller, M. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease / M. Faller, R. Kessler, A.G. Agusti, A. Noguera, J. Sauleda // *Eur Respir J.* - 2003. - № 21. - P.347—360.
121. Fireman, E. Induced sputum and occupational disease other asthma / E. Fireman // *Opinion in Allergy and Clinical Immunology.* - 2009. - Vol. 9, № 2. - P.93-96.

122. Franciosi, L. G. Markers of disease severity in chronic obstructive pulmonary disease / Franciosi, L. G., C. P. Page, B. R. Celli // *Pulm. Pharmacol. Ther.* – 2006. - № 19. – P. 189–199.
123. Franciosi, L.G. Markers of exacerbation severity in chronic obstructive pulmonary disease / L.G. Franciosi, C.P. Page, B.R. Celli et al. // *Respir. Res.* -2006. - № 7. – P. 74.
124. Gan, W.Q. The interactions between cigarette smoking and reduced lung function on systemic inflammation / W.Q. Gan, S.F. Man, D.D. Sin // *Chest* 2005. – Vol. 127. – P. 558—564.
125. Garcia-Rio, F. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study / F. Garcia-Rio, M. Miravittles, J. B. Soriano // *Respir. Res.* – 2010. - № 11. – P. 63.
126. Groenewegen, K. H. Increased systemic inflammation is a risk factor for COPD exacerbations / K. H. Groenewegen, D. S. Postma, W. C. Hop, P. L. Wielders, N. J. Schlosser, E. F Wouters // *Chest.* - 2008. - №133. - P.350 - 357.
127. Hansell, A.L. What do chronic obstructive pulmonary disease patients die from? A multiple case coding analysis / A.L. Hansell, J.A.Walk, J.B.Soriano // *Eur Respir J.* – 2003. - №22. – P. 809—814.
128. He, J.Q. Associations of IL-6 polymorphisms with lung function decline and COPD / J.Q. He, M. G. Foreman, K. Shumansky // *Thorax.* - 2009. - № 64. –P. 698–704.
129. Huiart, L. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD / L. Huiart, P. Ernst, S. Suissa // *Chest.* – 2005. - № 128 (4). - P. 2640 - 2646.
130. Hurst, J. R. Use of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease / J. R. Hurst, G. C. Donaldson, W. R. Perera // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2006. - № 174. - P. 867–874.
131. Hurst, J. R. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease / J. R. Hurst., Vestbo A., Anzueto et al. // *N Engl J Med.* - 2010. - № 363. – P.1128–1138.

132. Hurst, J.R. Systemic and upper and lower airway inflammation at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease / J.R. Hurst, W.R. Perera, T.M. Wilkinson, G.C. Donaldson, J.A. Wedzicha // *Am J Respir Crit Care Med.* - 2006. - № 173. -P. 71-78.
133. Keddissi, J. I. The use of statins and lung function in current and former smokers/ J. I. Keddissi, W. G. Younis, E. A. Chbeir, N. N. Daher // *Chest.* - 2007. - № 132. - P. 1764–1771.
134. Koch, A. Modification of surface antigens in blood CD8+ Tlymphocytes in COPD: effects of smoking / A. Koch // *Eur. Respir. J.* - 2007. - Vol. 29. - № 1. P. 42 – 50.
135. Inoue, Y. High plasma brain natriuretic peptide levels in stable COPD without pulmonary hypertension or Cor pulmonale / Y. Inoue, T. Kawayama, T. Iwanaga // *Intern Med.* - 2009. - № 48. P. 503 –512.
136. Jen, R. Effects of inhaled corticosteroids on airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and metaanalysis / R. Jen, S.I. Rennard, D.D. Sin // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* - 2012. -Vol. 7. -P. 587–595.
137. Jenkins, C. R. Seasonality and determinants of moderate and severe COPD exacerbations in the TORCH study / C. R. Jenkins, B. Celli, J. A. Anderson et al. // *Eur Respir J.* -2012. - № 39. – P. 38–45.
138. Lind, L. Circulating markers of inflammation and atherosclerosis / L. Lind // *Atherosclerosis.* -2003. -Vol. 169. - P. 203–214.
139. Lisette, I.Z. Smoking status and anti- inflammatory macrophages in bronchoalveolar lavage and induced sputum in COPD / I.Z. Lisette. Kunz, S. Lapperre // *Respiratory Research.* - 2011. Vol. 12, № 1. - P. 34.
140. Mac Nee, W. Oxidants and antioxidants as therapeutic targets in chronic obstructive pulmonary disease / W. MacNee, I. Rahman // *Am J Respir Crit Care Med.* – 1999. - №160. –P. 58—65.
141. Mandell, B.F. Three rheumatologic emergencies: a sore toe, a cough, hypertertension / B.F. Mandell // *Cleve Clin. J. Med.* - 2005. - Vol. 72, № 1. - P.50 -56.

142. Malerba, M. Sub-clinical left ventricular diastolic dysfunction in early stage of chronic obstructive pulmonary disease / M. Malerba, B. Ragnoli, M. Salameh, G. Sennino, M.L. Sorlini, A. Radaeli, E.J. Clini // *Biol. Regul. Homeost. Agents.* – 2011. - № 25(3). – P. 443-51.
143. Mandell, B.F. Three rheumatologic emergencies: a sore toe, a cough, hypertertension / B.F. Mandell // *Cleve Clin. J. Med.* - 2005. - Vol. 72, № 1. - P.50-56.
144. Noguera, A. Expression of adhesion molecules and G proteins in circulating neutrophils in chronic obstructive pulmonary disease / A. Noguera, X. Busquets, J. Sauleda // *Am J Respir Crit Care Med.* – 1998. - №158. P. 1664-1668.
145. Ohshimo, S. Significance of bronchoalveolar lavage for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis / S.Ohshimo, F. Bonella Cui A. // *Am J Respir Crit Care Med.* - 2009. - Vol. 179. - P. 1043-1047.
146. Papi, A. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations / Papi, A., C.M. Bellettato, F. Braccioni et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2006. - №173. - P.1114–1121.
147. Partridge, M. R. Effect on lung function and morning activities of budesonide/formoterol versus salmeterol/fluticasone in patients with COPD / M. R.Partridge, W. Schuermann, O. Beckman, T. Persson, T. Polanowski // *Ther Adv Respir Dis.* – 2009. - №3. – P. 1–11.
148. Pistelli, R. Determinants of prognosis of COPD in the elderly: mucus hypersecretion, infections, cardiovascular comorbidity / R. Pistelli, P. Lange, D.L. Miller // *Eur Respir J Suppl.* – 2003. - № 40. P. – 10-14.
149. Profita, M. Chronic obstructive pulmonary disease and neutrophil infiltration: role of cigarette smoke and cyclooxygenase products / M. Profita, A. Sala, A. Bonanno // *Lung Physiol.* - 2010. - Vol. 298, № 2. - P.261-269.
150. Razavi, N.L. Proinflammatory cytokines in response to insulin-induced hypoglycemic stress in healthy subjects/ Razavi N.L. // *Metabolism.* – 2009. – Vol. 58, №4. – P. 443 – 448.

151. Rennard, S.I. Reduction of exacerbations by the PDE4 inhibitor roflumilast - the importance of defining different subsets of patients with COPD / S.I. Rennard, P.M. Calverley, U.M. Goehring et al. // *Respiratory Research*. - 2011. - Vol. 12. - P. 18.
152. Rutten, F.H. Unrecognised heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease / F.H. Rutten, M.J. Cramer, D.E. Grobbee, *Eur. Heart J.* - 2005. - № 26. - P.1887 - 1894.
153. Schols, A. M. Pulmonary cachexia / A. M. Schols // *Int J Cardiol.* - 2002. - № 85. - P. 101–110.
154. Schroeder, E. B. Lung function and incident coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities Study / E.B.Schroeder, V.L. Welch, D. Couper et al. // *Am J Epidemiol.* - 2003. - №158. - P. 1171—1181.
155. Sin, D. D. Surfactant protein D: a lung specific biomarker in COPD? / D. D. Sin, P. S. Pahlavan, S. F. Man // *Ther Adv Respir Dis.* -2008. - № 2. - P.65–74.
156. Sin, D.D. Mortality in COPD: role of comorbidities / D.D. Sin, N.R. Anthonisen., J.B. Soriano, A.G. Agusti // *Eur Respir J.* - 2006. - №28. - P. 1245—1257.
157. Sin, D.D. The effects of fluticasone with or without salmeterol on systemic biomarkers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease / D.D. Sin, S.F. Man, D.D. Marciniuk // *Am J Respir Crit Care Med.* - 2008. - №177. - P.1207-1214.
158. Sin, D.D. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality / D.D. Sin, S.F. Man // *Proc. Am Thorac. Soc.* - 2005. - №. 2. - P. 8- 11.
159. Stefano, D. Cellular and molecular mechanisms in chronic obstructive pulmonary disease: an overview / D. Stefano, A. Caramori, G. Ricciardolo et al. // *Clin. Exp. Allergy.* - 2004. - Vol. 34. - P. 1156-1157.
160. Tashkin, D.P. A 4 year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease / D.P. Tashkin, B. Celli, S. Senn et al. // *N Engl J Med.* - 2008. - № 359. - P.1543 - 1554.

161. Valvi D. Fibrinogen, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and outcomes in two United States cohorts / D. Valvi, D. M. Mannino, H. Muellerova // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. – 2012. - № 7. – P. 173–182.
162. Van Durme, Y.M. C-reactive protein levels, haplotypes, and the risk of incident chronic obstructive pulmonary disease / Y.M. Van Durme, K.M. Verhamme, A.J. Aarnoudse et al // *Am J Respir Crit Care Med*. - 2009. - №179. P. 375-382.
163. Vestbo, J. Bias due to withdrawal in long-term randomized trials in COPD: evidence from the TORCH study / J. Vestbo, J. A. Anderson, P. M. Calverley et al. // *Clin Respir J*. - 2011. - №5. – P.44 – 49.
164. Volovitz, B. Inhaled budesonide in the management of acute worsenings and exacerbations of asthma: a review of the evidence / B. Volovitz // *Respir Med*. – 2007. - № 101. - P.685–695.

