

*На правах рукописи*

САНЖАРОВСКАЯ  
Мария Сергеевна

**ИНДЕКС ВОДЕ КАК КРИТЕРИЙ  
ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ПРИ ОБОСТРЕНИИ  
ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ  
ЛЕГКИХ III-IV СТЕПЕНЕЙ ТЯЖЕСТИ**

14.00.05 – внутренние болезни  
14.00.25 – фармакология, клиническая фармакология

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

ТОМСК-2007

Работа выполнена в ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России

**Научные руководители:**

*доктор медицинских наук, профессор*

*Черногорюк Георгий Эдинович*

*доктор медицинских наук, профессор*

*Хазанов Вениамин Абрамович*

**Официальные оппоненты**

*доктор медицинских наук, профессор*

*Букреева Екатерина Борисовна*

**Ведущая организация**

*ГОУ ВПО Новосибирская государственная медицинская академия  
Минздрава России*

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2007г. В \_\_\_\_ час. на заседании диссертационного совета. при Сибирском государственном медицинском университете (634050 г. Томск, Московский тракт, 2)

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке Сибирского государственного медицинского университета (634050, г.Томск, пр.Ленина, 107).

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2007г.

Ученый секретарь диссертационного совета

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность проблемы

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является глобальной проблемой современного здравоохранения. Это связано с большой распространенностью заболевания, быстро наступающей инвалидизацией и высокой смертностью больных. В мире смертность от ХОБЛ с 1960 по 1996г. возросла в 3,3 раза у мужчин и в 15 раз у женщин и продолжает увеличиваться (Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. National Institutes of Health; National Heart, Lung and Blood Institute, update 2003).

Согласно рекомендациям Американского торакального общества и Европейского респираторного общества (2004), ХОБЛ характеризуется не только повреждением легких, но и системными проявлениями (ATS/ERS, Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper // Eur. Respir. J. — 2004; 23: 932—946).

В последние годы все шире обсуждаются экстрапульмональные проявления ХОБЛ, наиболее изученными из которых являются метаболические и мышечно-скелетные нарушения: дисфункция скелетных мышц, снижение массы тела, остеопороз (Antonelli-Incalzi R. et al, 2003, Agusti A. et al, 2003). В качестве потенциальных системных проявлений ХОБЛ рассматриваются кардиоваскулярные эффекты, среди которых фигурируют повреждение эндотелия с развитием эндотелиальной дисфункции, хроническое легочное сердце, атеросклероз с формированием ИБС, артериальная гипертензия (Н.А. Кароли, А.П. Ребров, 2007, М. А. Хмелькова, Е. И. Шмелев, 2004, Н. Вильчинская и др., 2004).

Показано, что развитие внелегочных эффектов ХОБЛ имеет важное клиническое и прогностическое значение (Andreassen H, Vestbo J ,2003, Antonelli-Incalzi R, et al, 2003, Biscione GL et al, 2005, Celli B et al, 2005). В 2004 году В. R. Celli и соавт. предложили шкалу BODE, основанную не только на функциональных показателях (ОФВ<sub>1</sub>), но и на таких параметрах, как индекс массы тела (ИМТ), дистанция в тесте с 6-минутной ходьбой, одышка (диспноэ). Каждый из этих показателей имеет большой прогностический вес. Оценка состояния больных с помощью шкалы BODE позволяет лучше, чем по показателям ОФВ<sub>1</sub>, прогнозировать риск летальности у таких больных, в том числе и риск летальности от респираторных причин (Celli B. R., Cote C.G., Marin J. M. et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease // N. Engl. J. Med . — 2004; 350:1005—1012).

В последние годы появились публикации, свидетельствующие о том, что BODE-индекс может уменьшаться при проведении интенсивных реабилитационных и лечебных мероприятий (Biscione GL et al, 2005, Celli BR, 2006, Imfeld S et al, 2006). Этот факт делает возможным применение индекса в качестве интегрального показателя тяжести состояния пациентов с ХОБЛ.

В развитии экстрапульмональных эффектов при ХОБЛ большое значение уделяется роли системного воспаления (Н.А. Кароли, А.П. Ребров, 2006, Emil F. et al, 2002, Gan W.Q. et al 2004). Не вызывает сомнений наибольшая выраженность воспалительного процесса, гипоксии, и связанных с ними внелегочных проявлений ХОБЛ при обострении заболевания (MacNee W. Et al 2003, Malo O., 2002, Hurst J.R. at al 2006). Приведенные данные делают необходимой оценку внелегочных проявлений ХОБЛ не только в стабильную фазу, но и – особенно – при обострении патологического процесса, а также - поиск терапевтических средств, воздействующих на системные нарушения при данном заболевании. В литературе имеется множество данных о положительном влиянии янтарной кислоты на течение острых и хронических воспалительных процессов (А. Н. Поборский, 2006, И.В. Зарубина, 1999, М.Н. Кондрашова и др, 1997). Большое значение придается модифицирующему влиянию янтарной кислоты на процессы тканевого метаболизма, с чем связано ее антигипоксическое и антиоксидантное действие (А.П. Голиков и др., 2002, И. В. Захарова и др., 2004, А. И. Гоженко и др., 2004.). Вместе с тем отсутствуют данные систематических исследований клинического применения сукцинат-содержащих препаратов при ХОБЛ.

### Цель исследования

Установить значение BODE-индекса в качестве критерия эффективности терапии у пациентов с обострением ХОБЛ тяжелой и крайне тяжелой степеней.

### Задачи исследования

1. Изучить динамику клинических, функциональных и лабораторных показателей на фоне лечения обострения ХОБЛ.
2. Оценить BODE-индекс до назначения терапии и по ее окончании.
3. Сопоставить значение индекса с клинико-функциональными характеристиками обострения ХОБЛ, а также – с биомаркерами системного и местного (в бронхиальном регионе) воспаления.

4. При помощи BODE-индекса дать оценку эффективности терапии обострения ХОБЛ тяжелой и крайне тяжелой степеней при включении в стандартный протокол лечения препарата янтарь-антитокс.

5. Проанализировать внутренние связи динамики BODE-индекса с показателями системного и местного воспаления на фоне стандартной терапии и при дополнении протокола лечения препаратом янтарь-антитокс.

#### Научная новизна работы

Проведена комплексная оценка динамики клинико-функциональных показателей при лечении обострения ХОБЛ тяжелой и крайне тяжелой степеней. Положительная динамика только в отношении респираторных симптомов, и низкая чувствительность лабораторных и функциональных показателей в такой стадии заболевания свидетельствуют о необходимости применения другого клинического параметра для оценки состояния пациентов.

Впервые для комплексной оценки тяжести состояния пациента и эффективности проводимой терапии обострения ХОБЛ был предложен BODE-индекс, ранее применявшийся для оценки прогноза продолжительности жизни у пациентов с ХОБЛ.

Впервые показано, что величина BODE-индекса, зависит от активности воспаления в бронхиальном регионе. Значение индекса возрастает при высокой активности миелопероксидазы, высокой концентрации нейтрофильных протеиназ и низкой активности протеиназных ингибиторов и фермента антиоксидантной защиты – супероксиддисмутазы в индуцированной мокроте.

Установлено, что высокое содержание эозинофилов в периферической крови ассоциировано с более низкими значениями BODE-индекса.

Показана эффективность препарата янтарь-антитокс в комплексной терапии обострения ХОБЛ, выявлено его положительное влияние на толерантность к физической нагрузке, величину ФЖЕЛ, BODE-индекс.

Выявлено, что динамика BODE-индекса при лечении обострения ХОБЛ связана с уменьшением показателей системного воспаления – миелопероксидазы и катионных протеинов в нейтрофилах крови.

В группе, в которой терапия была дополнена янтарь-антитоксом, такой связи не прослеживается, при этом - угнетение проявлений системного воспаления происходит в большей степени, чем в группе стандартного лечения. Положительная клиническая динамика, выражающаяся уменьшением значения индекса BODE, при применении регулятора энергетического обмена ассоциирована с усилением активности

супероксиддисмутазы и сдерживанием процессов перекисного окисления липидов.

### Практическая значимость

Оценка тяжести состояния пациентов с обострением тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ при помощи BODE-индекса может быть рекомендована для использования в клинической практике. Установление положительной динамики BODE-индекса в качестве одной из целей лечения повысит качество оказания медицинской помощи пациентам с обострением ХОБЛ тяжелой и крайне тяжелой степеней. Выявление высокого показателя BODE-индекса по окончании госпитального лечения необходимо для обоснованного формирования групп тщательного диспансерного наблюдения и реабилитации.

### Положения, выносимые на защиту

1. BODE-индекс является высокоинформативным критерием оценки клинического состояния пациентов с обострением тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ.

2. Динамика BODE-индекса на фоне терапии обострения ХОБЛ, соответствующей принятым стандартам, тесно связана с выраженностью системного нейтрофильного воспаления.

3. При дополнении стандартного протокола лечения обострения ХОБЛ регулятором энергетического обмена янтарь-антиокс динамика BODE-индекса становится более демонстративной, в основном – за счет увеличения толерантности к физической нагрузке. При этом появляется связь индекса с системой перекисного окисления липидов и утрачивается - с показателями системного воспаления.

### Внедрение

Полученные результаты используются в работе отделения пульмонологии Томской областной клинической больницы. Новые научные данные, полученные при выполнении исследования, используются в программе учебного процесса студентов лечебно-профилактического факультета на кафедре госпитальной терапии с курсом спортивной медицины и физической реабилитации.

### Апробация

Материалы исследования доложены и обсуждены на XII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство», (Москва, 2005г), 6-й Международной научно-практической конференции «Здоровье и

образование в XXI веке (Москва, 2005), 1 съезде терапевтов Сибири и Дальнего Востока. (Новосибирск, 2005), 15 Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2005), Европейском респираторном конгрессе (Мюнхен, 2006), на проблемной комиссии по внутренним болезням, на заседаниях кафедры госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины.

### Публикации

По теме диссертации опубликовано 18 печатных работ. Из них две статьи в журнале, рекомендованном ВАК РФ.

Получены патенты Патент на изобретение №2298183. 27 апреля 2007г. Бюллетень изобретений №12, 2007г.

### Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 113 страницах машинописного текста, содержит 31 таблицу и 4 рисунка. Состоит из введения и следующих разделов: обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения, выводов и практических рекомендаций. Библиографический указатель содержит 183 источника, из которых отечественных – 98, зарубежных – 85.

### Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на базе пульмонологического отделения Томской областной клинической больницы. Под наблюдением находилось 83 пациента, страдающих ХОБЛ тяжелой и крайне тяжелой степеней в фазе обострения. В исследовании приняли участие только мужчины. Все больные являлись активными курильщиками с индексом курения более 20 пачка/лет.

Критерии включения в исследование: стационарные пациенты; возраст от 40 до 75 лет; пациенты с доказанным ранее диагнозом хронической обструктивной болезни легких тяжелой или крайне тяжелой степеней, имеющие проявления обострения заболевания на момент включения в исследование; согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования: несоответствие критериям включения; участие в клинических испытаниях других лекарственных средств давностью менее 3 месяцев; отказ пациента от выполнения протокола исследований; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения; онкологические заболевания; психические расстройства, которые могут повлиять на согласие больного участвовать в исследовании; злоупотребление

алкоголем, лекарственная или наркотическая зависимость; применение лекарственных препаратов без назначения врача – исследователя; наличие пневмонии на фоне хронической обструктивной болезни легких или активного воспалительного процесса другой локализации; анемия тяжелой степени тяжести.

Дизайн исследования. При поступлении в стационар пациентов, соответствующих критериям включения и исключения методом случайной выборки делили на 2 группы: группа 1 n=44, средний возраст – 59,1±10,2, в которой проводилась стандартная терапия обострения; группа 2 n=38, средний возраст – 59,3±9,9, в которой стандартная терапия обострения была дополнена препаратом янтарь-антитокс в течение 14 дней по 1 таблетке (0,2) 3 раза в день после еды.

Пациенты были сопоставимы по имеющимся симптомам, наличию осложнений основного и сопутствующих заболеваний

Диагноз и степень тяжести хронической обструктивной болезни легких устанавливались на основании критериев, изложенный в документе GOLD, 2003 г. и Федеральной программы по ХОБЛ, 2004 г. Обострение ХОБЛ и его тип диагностировались в соответствии с общепринятыми «Виннипегскими» критериями.

Всем больным проведена оценка анамнеза жизни и заболевания. Оценка респираторных симптомов проводилась в соответствии со шкалой, предложенной Ю.Л. Куницыной и Е.И. Шмелевым (2003). Для комплексной оценки выраженности респираторных симптомов рассчитывался респираторный индекс (РИ) (баллы всех симптомов суммировались и делились на количество оцениваемых признаков).

Для объективизации и документации степени снижения толерантности к физической нагрузке всем пациентам проводилась шаговая проба в соответствии со стандартным протоколом, изложенном в Федеральной программе по ХОБЛ, 2004г.

#### Функциональное обследование.

Исследование функции внешнего дыхания у пациентов выполняли в соответствии с рекомендациями Американского Торакального Общества на спироанализаторе – «Диамант». Оценка спирометрических показателей проводилась по отношению к должным величинам в зависимости от возраста, пола и роста. Степень обратимости бронхиальной обструкции оценивалась после проведения: пробы с ингаляцией  $\beta_2$ -агониста короткого действия (сальбутамол 400 мкг) и пробы с антихолинергическим препаратом – ипратропия бромид 80мкг. При установлении степени тяжести заболевания, определении динамики функции внешнего дыхания на фоне лечения, расчете BODE-индекса во внимание принимались постбронходилатационные значения ОФВ<sub>1</sub>. С целью исключения



кардиального генеза респираторной симптоматики, выявления признаков перегрузки и/или гипертрофии правых отделов сердца при развитии легочного сердца, нарушений ритма сердца проводились ЭКГ в 12 стандартных отведениях и ЭхоКГ.

Расчет BODE-индекса проводился по шкале, предложенной Celli et.al, 2004г.

Таблица 1

Шкала для расчета BODE-индекса.

Баллы	0	1	2	3
Индекс массы тела	$\geq 21$	$< 21$		
ОФВ1%	$> 65\%$	50-64%	36-49%	$\leq 35$
Баллов по шкале диспноэ	0-1	2	3	4
6MWD	$\geq 350$ м	250-349	150-249	$\leq 149$

Celli, B. R. et al. N Engl J Med 2004;350:1005-1012

Лабораторные исследования включали общий анализ периферической крови, определение СРБ в баллах (Нечаев В.И.1997, Меньшиков В.В., 1982), общий клинический анализ мокроты и бактериологическое исследование мокроты.

Цитохимические методы

В нейтрофилах индуцированной мокроты и периферической крови определяли содержание миелопероксидазы и катионных протеинов. Для окраски на миелопероксидазу применялся метод Грэхема — Кнолля. В качестве красителя использовался азури-1. Содержание катионных протеинов исследовали модифицированным методом Пигаревского, принципом которого является избирательная окраска катионного протеина прочным зеленым при pH 8,1-8,2.

После окраски мазков вышеуказанными способами для количественной оценки внутриклеточных включений применялся метод компьютерной морфометрии (Патент на изобретение №2298183 и №2298184. 27 апреля 2007г. Бюллетень изобретений №12, 2007г.).

Оценка состояния системы ПОЛ-АОС в индуцированной мокроте.

Индуцированную мокроту получали в процессе последовательно проводимых ингаляций 3-,4-,5-процентного раствора хлорида натрия посредством ультразвукового небулайзера, с продолжительностью каждой из них 4-5 минут. Перед проведением исследования мокроту гомогенизировали в 1 мл 0,9% физиологического раствора, подвергали однократному «замораживанию-оттаиванию», центрифугировали при 1500 об/мин в течение 15 мин. В супернатанте определяли активность антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы и содержание продукта перекисного окисления липидов – малонового диальдегида. Активность СОД определяли по методу Брусова и соавт.[46], каталазы – по Королюк М.А. с соавт., содержание малонового диальдегида определяли по Камышникову В.С..

Оценка состояния системы протеиназы-антипротеиназы.

Активность эластазоподобных протеиназ измеряли по скорости гидролиза п-нитрофенилового эфира N-бутилоксикарбонил- L-аланина (БАНЭ) по приросту оптической плотности при длине волны 347,5 нм по методу Оглоблиной О.Г., Платоновой Л.В., Пасхиной Т.С.[31]. Активность трипсиноподобных протеиназ определяли по скорости гидролиза синтетического субстрата N бензоил – L аргинин этилового эфира (БАЭЭ) по приросту оптической плотности при 253 нм. Активность  $\alpha$ -ПТИ оценивали по торможению аргинин- эстеразной активности трипсина по Нартиковой В.Ф., Пасхиной Т.С..

Клинико-фармакологическое исследование проводилось в дизайне открытого рандомизированного изучения фармакотерапии в параллельных группах. Программа предполагала проспективное наблюдение за больными двух групп. Перед включением в исследование было получено устное согласие пациентов, а также оценивалось их соответствие критериям включения / исключения, приведенным выше. Пациентам группы 2 стандартный курс терапии обострения ХОБЛ был дополнен препаратом Янтарь-антитокс; в группе 1 терапия проводилась по стандартному протоколу, в соответствии с федеральным руководством. Наблюдение за больными длилось в течение 14-16 дней. Регистрация симптомов, проведение функционального обследования проводились дважды – в день поступления и на 14-16 дни госпитализации (сроки наблюдения были обусловлены длительностью пребывания пациентов в стационаре).

Методы лечения.

Фармакотерапия обострения ХОБЛ в группе 1 проводилась в соответствии с рекомендациями, изложенными в Федеральном руководстве по диагностике и лечению ХОБЛ 2004г.: короткий курс системных глюкокортикостероидов, бронхолитическая, муколитическая

терапия, по показаниям – антибактериальная. С учетом наличия у большинства пациентов факторов риска язвенной болезни, назначение СГКС и янтарь-антитокса всем пациентам сопровождалось превентивной терапией блокаторами протоновой помпы или H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов. Дозы и кратность приема препаратов определялись в соответствии с рекомендациями Федерального руководства по использованию лекарственных средств. Группа 2 включала пациентов, которым стандартная терапия дополнялась препаратом – регулятором энергетического обмена - янтарь-антитоксом по стандартной схеме - ежедневно в течение 14 дней внутрь по 1 таблетке (0,2) 3 раза в день после еды. Больные обследовались в день поступления в стационар и на 14 - 16 сутки госпитализации.

Статистический анализ результатов исследования проводилась непараметрическими методами, так как тестирование данных выявило их несоответствие нормальному распределению, а ряд данных были порядковыми. Сравнения представлены в виде медианы (Me) и квартильного размаха (Q<sub>1</sub>:Q<sub>2</sub>) (персентили 25% и 75%). Критерием значимости считался  $p < 0,05$ . Для сравнения количественных показателей в разных группах использовался критерий Манн-Уитни, оценку динамики проводили при помощи критерия Вилкоксона. При оценке различий между качественными характеристиками независимых выборок использовался критерий хи-квадрат Пирсона с поправкой Йейтса на непрерывность. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$

Статистические процедуры выполнялись с использованием пакета прикладных программ «STASTICA for Windows 6.0».

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Первая часть исследования была посвящена изучению обоснованности использования BODE-индекса для оценки общего состояния и в качестве критерия эффективности терапии у пациентов с обострением ХОБЛ тяжелой и крайне тяжелой степеней.

В первой группе была продемонстрирована существенная положительные изменения в отношении респираторных симптомов: значительно уменьшились кашель, одышка, гнойность и количество мокроты, практически исчезли сухие хрипы, ночная симптоматика (табл.2.). При детальном анализе выявлено, что у незначительного числа пациентов (по разным симптомам – от 0 до 6,66%) было отмечено ухудшение состояния, от 24,44% до 38,89% больных динамики на фоне терапии не отметили, и у 16,67 – 44,44 % наблюдалась положительная динамика. При подсчете респираторного индекса выявлено, что у

основной части пациентов наблюдалась либо умеренная положительная динамика (48,89%) или отсутствие таковой (42, 22%).

Таблица 2.

Динамика респираторных симптомов

на фоне терапии обострения ХОБЛ в первой группе (n=44).

	до лечения	после лечения	p
Кашель (баллы)	2,5 (2:3)	1 (1:1)	0,000001**
Количество и цвет мокроты (баллы)	3 (2:4)	2 (1:3)	0,0001**
Одышка (баллы)	4 (3:4)	2 (2:3)	0,000001**
Ночная симптоматика (баллы)	2 (1:3)	0 (0:1)	0,00004**
Хрипы (баллы)	3 (2:3)	1 (1:2)	0,000000**
Респираторный индекс (баллы)	2,75 (2,4:3,1)	1,5 (1,2:1,8)	0,000000**

\*\* -  $p < 0,01$  (критерий Вилкоксона)

В отношении параметров функции внешнего дыхания у пациентов, принявших участие в исследовании не было зафиксировано существенных изменений на фоне терапии. Такие результаты – были ожидаемы, т.к. в исследование были включены больные с тяжелой и крайне тяжелой степенями тяжести ХОБЛ. Рестриктивные нарушения ФВД у этих лиц обусловлены наличием эмфиземы и пневмофиброза, а обструкция носит необратимый характер по определению заболевания

Степень сатурации крови кислородом в среднем находилась на нижней границе нормы и незначительно изменялась при проведении лечения (табл.3).

У части больных наблюдался существенный прирост параметров функции внешнего дыхания на фоне терапии, что, вероятно, было связано с большей выраженностью у них обратимых компонентов рестрикции и обструкции на фоне обострения. После лечения все показатели ФВД, не смотря на прирост, оставались существенно сниженными по отношению к должным величинам и соответствовали степени тяжести ХОБЛ (табл.4).

Таблица 3.

Динамика показателей функции внешнего дыхания и сатурации крови кислородом на фоне терапии обострения ХОБЛ в первой группе (n=37).

	до лечения	после лечения	p
ЖЕЛ, % от должного	50,9 (37:63)	47,8 (36,4:63,5)	0,72
ФЖЕЛ, % от должного	42,3 (30:51,5)	40 (24:56,4)	0,69
ОФВ <sub>1</sub> , % от должного	26 (17,5:35,5)	26 (16:36)	0,56
Тиффно, %	56,6 (47:66)	59,2 (46:69)	0,39
SaO <sub>2</sub> %	95 (92:96)	95 (93:96)	0,1

p - критерий Вилкоксона

Таблица 4.

Распределение больных в соответствии с динамикой показателей ОФВ-1 на фоне лечения в первой группе (n=37).

	Отрицательная динамика (уменьшение показателя более, чем на 15%)	Отсутствие динамики (прирост менее 15% от исходного) %	Положительная динамика (прирост ОФВ1 более 15 % от исходного) %	Существенная положительная динамика (прирост более 15% по отношению к должному)
ЖЕЛ	29,6	29,6	11,1	25,9
ФЖЕЛ	33,3 *	18,5	3,7	37 *
ОФВ1	22,2	32,2	27,4	18,2

\* -  $p < 0,05$  в сравнении с группой 3 (критерий  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йейтса)

То есть, как выраженность респираторных симптомов, так и показатели ФВД могут являться критериями выраженности обострения только у части пациентов с ХОБЛ, так как большая доля имеющихся нарушений может быть связана со степенью тяжести заболевания, и не изменяться при проведении адекватной терапии обострения.

При оценке показателей общего анализа крови не было отмечено существенной динамики на фоне терапии.

Таким образом, диагностируя обострение тяжелой ХОБЛ и проводя его терапию, врач может ориентироваться практически только на респираторные симптомы. Функциональные и лабораторные показатели, исследуемые в клинической практике, не демонстрируют динамики на фоне терапии. Возможно, это связано с тем, что они не являются достаточно чувствительными для того, чтобы отражать изменения в состоянии пациентов с далеко зашедшими нарушениями ФВД, метаболизма, длительно текущим воспалительным процессом. При этом, тяжесть состояния пациентов на этой стадии заболевания определяется, не только респираторными симптомами, но и проявлениями гипоксии, метаболическими нарушениями, системными воспалительными эффектами, утомлением дыхательной мускулатуры, декомпенсацией легочного сердца и сопутствующей патологией.

При оценке BODE-индекса на момент поступления пациентов в стационар и по окончании терапии обострения ХОБЛ была выявлена существенная динамика этого показателя. До лечения индекс составлял в среднем 7 (5:8), а после терапии – 6 (5:7) балла. При этом различие между показателями имело высокую статистическую значимость ( $p=0,0007$ ). У большей части пациентов (72%) наблюдалось существенное уменьшение индекса на фоне лечения. Увеличение показателя было зафиксировано только в 8% (2) случаях, при этом, нужно отметить, что это увеличение не превышало 1 балла.

В связи с тем, что BODE-индекс демонстрирует выраженную однонаправленную динамику при лечении обострения ХОБЛ и, при этом, учитывает ряд наиболее важных параметров для этих пациентов, таких как одышка,  $ОФВ_1$ , наличие или отсутствие кахексии, толерантность к физической нагрузке, возможно использование его в качестве интегрального показателя тяжести состояния пациента при ХОБЛ, в том числе – при обострении заболевания.

Для оценки значимости BODE-индекса как интегрального показателя тяжести состояния больного с ХОБЛ проведено изучение его связи с клинико-лабораторными критериями обострения заболевания.

Сердечная недостаточность является важным событием для больного ХОБЛ независимо от того, является ли она причиной обострения (как правило, неинфекционного) основного заболевания или его следствием. BODE-индекс отражает степень выраженности сердечной недостаточности у наблюдаемых пациентов ( $p=0,04$ ). При этом не зафиксировано зависимости индекса от наличия ИБС или ХЛС как причины недостаточности кровообращения.

При оценке связи индекса с показателями теста 6-минутной ходьбы, кроме закономерной выраженной отрицательной корреляционной связи

VODE и дистанции, пройденной за 6 минут, выявлена положительная связь с частотой дыхания после нагрузки ( $R=0,4$ ,  $p=0,03$ ). Таким образом, индекс отражает не только толерантность к физической нагрузке, снижение которой может быть обусловлено различными причинами, но и наличие других симптомов дыхательной недостаточности, таких, как тахипноэ.

В проведенном нами исследовании не было установлено связи VODE-индекса с количеством и характером мокроты, типом обострения, увеличением острофазовых показателей общего и биохимического анализов крови, а также – с выявлением патогенной микрофлоры в индуцированной мокроте.

Продемонстрирована обратная связь между количеством эозинофилов периферической крови и величиной VODE-индекса ( $R=-0,5$ ,  $p=0,01$ ). По данным GOLD, 2003 эозинофилия в крови и индуцированной мокроте ассоциирована с высокой гиперреактивностью бронхов у пациентов с ХОБЛ. То есть, обструкция у таких пациентов в большей степени, чем у больных с преобладанием нейтрофильного компонента воспаления, обусловлена обратимыми компонентами, такими, как бронхоспазм, отек слизистой, гиперсекреция. «Стаж» заболевания у таких больных обычно меньше, чем у пациентов с преобладанием нейтрофилов. Вероятно, у больных с меньшей продолжительностью заболевания менее выражены системные проявления ХОБЛ, оценивающиеся при помощи VODE-индекса.

Различий в отношении VODE между пациентами, у которых наблюдались эритроцитоз или анемия по сравнению с группой с нормальными показателями гемоглобина и эритроцитов не наблюдалось.

Для суждения о возможных механизмах формирования высоких значений VODE-индекса проведена оценка его связи с параметрами системного и местного воспаления.

Выявлена отрицательная корреляционная связь между индексом и содержанием миелопероксидазы в нейтрофилах индуцированной мокроты ( $R=-0,38$ ,  $p=0,01$ ). Это свидетельствует о том, что большая активность воспаления в бронхах ассоциирована с большим значением VODE-индекса.

Отмечена средней степени обратная корреляционная связь индекса с активностью супероксиддисмутазы ( $R=-0,45$ ,  $p=0,01$ ). То есть, высокая выраженность системных проявлений при ХОБЛ связана не только оксидативным стрессом, обусловленным миелопероксидазой, но и несостоятельностью системы антиоксидантной защиты.

Активация процессов перекисного окисления патогенетически тесно связана с усилением активности протеиназ.

При оценке состояния системы протеиназы - атипотеиназы в индуцированной мокроте выявлены высокой степени положительные корреляционные связи BODE-индекса с активностью эластазы и трипсиноподобных протеиназ, а также – с низкой активностью антипротеиназ – альфа-1-протеиназным ингибитором, альфа-2-макроглобулином (табл.5).

Таблица 5.

Связь BODE-индекса в первой группе с показателями системы протеазы-антипротеазы (n=37).

	R	p
Эластаза	0,48	0,004*
Трипсиноподобные протеиназы	0,61	0,0001*
Альфа-1-протеиназный ингибитор	-0,37	0,02*
Альфа-2-макроглобулин	-0,64	0,00003*
Кислотостабильный ингибитор	0,39	0,02*

\* -  $p < 0,05$  (по Спирману)

У пациентов с большой выраженностью системных проявлений компенсаторное повышение активности демонстрирует только кислотостабильный ингибитор (табл.4.), однако этого изменения, по-видимому, недостаточно для сдерживания процессов протеолиза.

Четких связей BODE-индекса с активностью катионных протеинов в индуцированной мокроте, а также – с содержанием миелопероксидазы и катионных протеинов в нейтрофилах периферической крови выявлено зафиксировано не было.

Вторая часть работы была посвящена оценке возможности повышения эффективности терапии купирования обострения тяжелой и крайнетяжелой степеней при включении в стандартный протокол лечения регулятора энергетического обмена янтарь-антитокса.

Все пациенты (n=83), включенные в исследование случайным методом были разделены на 2 группы с целью проведения клинико-фармакологического.

В обеих группах на фоне терапии была продемонстрирована значимая положительная динамика респираторных симптомов. При этом – различий между группами как в отношении респираторных симптомов после лечения так и в их динамике отмечено не было (табл.6).



Таблица 6.

Динамика респираторных симптомов на фоне терапии обострения ХОБЛ.

	до лечения		после лечения	
	Группа1 n=44	Группа2 n=37	Группа1 n=44	Группа2 n=37
Кашель (баллы)	2,5 (2:3)	3 (2:3)	1* (1:1)	1,5* (1:2)
Количество и цвет мокроты (баллы)	3 (2:4)	3 (2:4)	2* (1:3)	2* (1:2)
Одышка (баллы)	3 (3:4)	3 (2:4)	2,5* (2:3)	2,5* (2:3)
Ночная симптоматика (баллы)	2 (0:3)	3 (0:3)	0* (0:1)	0* (0:2)
Хрипы (баллы)	3 (2:3)	3 (2:3)	1* (1:2)	1* (0:2)
Респираторный индекс (баллы)	2,75 (2,4:3,1)	2,8 (2,1:3,2)	1,5* (1,2:1,8)	1,4* (1:1,7)

\*-  $p < 0,01$  – по сравнению с показателем в этой же группе до лечения (критерий Вилкоксона)

У пациентов второй группы на момент окончания лечения величина ФЖЕЛ была значимо выше, чем в группе сравнения и составила после терапии 49% от должного (в группе 1 – 44%) ( $p=0,03$ ). Изолированное изменение этого показателя может косвенно свидетельствовать о влиянии препарата на силу дыхательной мускулатуры. В отношении показателей бронхообструкции и сатурации крови кислородом выраженной динамики на фоне лечения в обеих группах выявлено не было.

В отношении показателей ОАК не было отмечено статистически значимых различий между группами. Между тем, в группе, где терапия была дополнена янтарь-антитоксом наблюдался прирост количества лейкоцитов в периферической крови, чего не было отмечено в группе стандартного лечения (табл.7).

Таблица 7.  
Динамика показателей ОАК  
на фоне терапии обострения ХОБЛ.

	до лечения		после лечения	
	Группа1 N=30	Группа2 N=28	Группа1 N=30	Группа2 N=28
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	8,5 (5,6:10,4)	8,45 (6:10,5)	9,9 (7,7:12,5)	10,4* (8:14,3)

\*-p=0,005 ( по Вилкоксоу)

В обеих группах на фоне лечения было зарегистрировано значительное уменьшение BODE-индекса (p=0,000004 в группе 1 - стандартной терапии и p=0,000003 в группе 2 - применения янтарь-антитокса). При этом после лечения в группе ЯК индекс стал значимо меньше (медиана – 5 баллов), чем в группе сравнения (6 баллов) (p=0,03).

В обеих группах изменения BODE-индекса были обусловлены преимущественно уменьшением одышки. Прирост дистанции, пройденной за 6 минут наблюдался только во 2 группе и на 14-16 дни госпитализации этот показатель оказался значимо больше, чем в группе стандартной терапии (табл.8). Масса тела пациентов за время нахождения в стационаре существенно не изменилась.

Таблица 8.

Динамика компонентов BODE-индекса на фоне терапии.

	до лечения		после лечения	
	Группа 1 N=32	Группа 2 N=34	Группа 1 N=32	Группа 2 N=34
Одышка (баллы)	4 (3:4)	3 (3:4)	2,5 <sup>1</sup> (2:3)	2,5 <sup>1</sup> (2:3)
6MWD (метры)	290 (240:420)	265 (240:360)	330 (220:420)	420 <sup>1,2</sup> (300:480)
ОФВ-1 (% от должного)	25,5 (21:35,5)	28 (23:39)	26 (16:36)	30 (20:46)

<sup>1</sup> - p<0,01 в сравнении с показателем до лечения (по Вилкоксоу)

<sup>2</sup> – p=0,03 в сравнении с группой стандартного лечения (по Манн-Уитни)

В первой группе выявлена высокой степени корреляция динамики BODE-индекса с содержанием миелопероксидазы в нейтрофилах периферической крови (R=-0,82,p=0,0005). Та же связь, но в меньшей

степени наблюдается и с концентрацией катионных протеинов ( $R=-0,5$ ,  $p=0,03$ ). То есть при проведении стандартной терапии существует зависимость индекса от интенсивности системного воспаления. Во второй группе связи BODE с количеством миелопероксидазы или катионных протеинов в нейтрофилах крови не выявлено.

При этом, в первой группе содержание миелопероксидазы после лечения осталось на прежнем уровне, а содержание катионных протеинов стало несколько меньше, что свидетельствует об увеличении активности нейтрофилов. В группе, где стандартная терапия была дополнена препаратом янтарь-антитокс – количество первого фермента увеличилось, а второго – осталось на прежнем уровне (табл.8), то есть снизилась активность миелопероксидазы в нейтрофилах периферической крови.

Таким образом, в первой группе не происходит выраженного уменьшения активности нейтрофилов, возможно - продолжается активация костного мозга провоспалительными цитокинами.

Интересно, что связь динамики BODE-индекса и содержания лейкоцитов в крови на момент окончания терапии имеет в группах противоположный характер (табл.9).

В группе стандартного лечения низкое содержание лейкоцитов периферической крови ассоциировано с менее выраженной динамикой BODE-индекса. Можно предположить, что это было связано с тем, что пациенты, у которых не развился реактивный лейкоцитоз, получали более короткий курс терапии системными глюкокортикостероидами, при этом недостаточно угнеталось системное воспаление, определяющее тяжесть состояния пациентов. При дополнении терапии янтарь-антитоксом наблюдалась противоположная зависимость: уменьшение BODE-индекса было ассоциировано со снижением количества лейкоцитов в периферической крови (табл.10).

Таблица 9.

Динамика содержания миелопероксидазы и катионных протеинов в нейтрофилах периферической крови на фоне лечения.

	Группа 1 (N=32)			Группа 2 (n=34)		
	До лечения	14-16 день	p	До лечения	14-16 день	p
Абс содерж МП в клетке	75,79 (59,72: 184,95)	94,41 (67,58: 197,05)	0,96	62,98 (54,16: 75,34)	131,9 (72,37: 185,68)	0,01*
Абс содерж КП	76,64 (70,0: 87,53)	70,25 (61,23:83,29)	0,002*	70,6 (63,41: 85,7)	73,4 (65,8: 80,04)	0,88

в клетке						
----------	--	--	--	--	--	--

\* -  $p < 0,01$  в сравнении с показателем до лечения (по Вилкоксону)

Таблица 10.

Связь динамики BODE-индекса и динамики содержания лейкоцитов в общем анализе крови.

	Группа 1 (n=32) D		Группа 2 (n=34) D	
	BODE		BODE	
	R	p	R	p
Лейкоциты, 14-16 день	-0,62	0,007	0,56	0,006

\* -  $p < 0,01$  Степень корреляции по Спирману

В ходе исследования не было выявлено связи динамики индекса с изменением содержания ферментов цитотоксичности, а также – с показателями системы протеазы-антипротеазы в мокроте.

Существенных отличий между группами в отношении активности компонентов системы ПОЛ-АОЗ не зафиксировано. При этом связь динамики BODE-индекса с показателями системы выявлена только во второй группе. Положительная клиническая динамика была ассоциирована с уменьшением содержания основного продукта перекисного окисления – малонового диальдегида ( $R=0,58$ ,  $p=0,03$ ) и более высокой активностью супероксиддисмутазы – компонента антиоксидантной защиты ( $R=-0,62$ ,  $p=0,03$ ).

### Выводы

1. Среди рутинно оцениваемых показателей обострения ХОБЛ тяжелой и крайне тяжелой степеней на фоне стандартной терапии статистически значимую динамику демонстрируют только респираторные симптомы: одышка, кашель, характер и количество мокроты, наличие сухих хрипов и ночной симптоматики. При этом, рассчитываемый на основании перечисленных симптомов, респираторный индекс уменьшается только в 53,3% случаев. Другие параметры, такие как показатели функции внешнего дыхания и лабораторные данные (количество лейкоцитов и эритроцитов в 1 мл, крови лейкоцитарная формула крови) за время лечения значимо не изменяются и не могут служить показателями эффективной терапии обострений заболевания в III-IV стадии.
2. BODE-индекс, используемый ранее для оценки прогноза жизни у пациентов с ХОБЛ, при сравнении до и после лечения обострения ХОБЛ III-IV стадию демонстрирует положительную динамику в 72% случаев.
3. Значение индекса BODE коррелирует с маркерами системного воспаления и воспаления в бронхиальном регионе: индекс возрастает при

высокой концентрации протеиназ и низкой активности протеиназных ингибиторов, количества нейтрофилов в индуцированной мокроте; высокое содержание эозинофилов в периферической крови и индуцированной мокроте ассоциировано с более низкими значениями BODE-индекса.

4. BODE-индекс отражает выраженность бронхообструкции, наличие сердечной и дыхательной недостаточности, толерантность к физической нагрузке – основные показатели, которые, наряду с респираторными симптомами, необходимо учитывать при оценке состояния пациентов с тяжелой крайне тяжелой ХОБЛ. Индекс прост в расчете и позволяет выразить степень тяжести изменений количественно, что делает его удобным для оценки состояния пациентов в динамике.

5. Применение препарата янтарь-антитокс позволяет улучшить эффективность терапии обострения ХОБЛ в отношении системных проявлений, оцениваемых при помощи BODE-индекса.

6. Положительная динамика BODE-индекса при лечении соответствующем общепринятым стандартам, связана преимущественно с уменьшением активности системного воспаления – миелопероксидазы и катионных протеинов в системном кровотоке.

7. Положительная клиническая динамика, выраженная при помощи BODE-индекса в группе, где терапия была дополнена янтарь-антитоксом, связана с усилением активности супероксиддисмутазы и подавлением синтеза малонового диальдегида, уменьшением активности миелопероксидазы и катионных протеинов и снижением лейкоцитоза в крови.

#### Практические рекомендации

1. Расчет BODE-индекса следует использовать в клинической практике для оценки тяжести состояния пациентов, страдающих ХОБЛ на всех этапах заболевания, в том числе – в фазу обострения.

2. Индекс BODE рекомендуется использовать в качестве критерия эффективности лечения обострений ХОБЛ.

3. Лекарственное средство «янтарь-антитокс» в дозе 0,2 г 3 раза в день рекомендуется к применению в терапии обострения ХОБЛ тяжелой и крайне тяжелых степеней.

4. Низкая исходная толерантность к физической нагрузке, определяемая в тесте 6-минутной ходьбы может быть критерием для назначения лекарственного средства «Янтарь-атитокс».

Список работ,  
опубликованных по теме диссертации

1. Будкова А.А., Акбашева О.Е., Рослякова Е.П., Овчинникова Т.С., Санжаровская М.С., Варвянская Н.В., Ямкина Н.С., Печеркина И.Н. Активность эластазы и её ингибиторов в индуцированной мокроте при ХОБЛ. // 15 Национальный конгресс по болезням органов дыхания. 1-й учредительный конгресс Евроазиатского респираторного общества Москва. Сборник тезисов 2005. – 830. С.224

2. Варвянская Н.В., Санжаровская М.С., Ямкина Н.С., Печеркина И.Н., Будкова А.А., Рослякова Е.П., Черногорюк Г.Э. Активность миелопероксидазы нейтрофилов очага асептического воспаления и индуцированной мокроты у больных тяжелой хронической обструктивной болезнью легких в сопоставлении с эффективностью терапии обострения // Естествознание и гуманизм. Сборник научных работ. – Том 2. – № 4. – Томск: Изд-во СГМУ, 2005. – С. 98.

3. Варвянская Н.В., Санжаровская М.С., Ямкина Н.С., Печеркина И.Н., Будкова А.А., Рослякова Е.П., Черногорюк Г.Э. Миелопероксидазная активность нейтрофилов мокроты, крови, асептического очага воспаления при хронической обструктивной болезни легких и в группе высокого риска // Здоровье и образование в XXI веке: Материалы 6-й Международной научно-практической конференции М., 2005. - С.292

4. Варвянская Н.В., Санжаровская М.С., Ямкина Н.С., Печеркина И.Н., Будкова А.А., Рослякова Е.П., Черногорюк Г.Э. Активность миелопероксидазы нейтрофилов различных регионов при ХОБЛ и в группе высокого риска. // 15 Национальный конгресс по болезням органов дыхания. 1-й учредительный конгресс Евроазиатского респираторного общества Москва. Сборник тезисов 2005. - 832. – С.225

5. Варвянская Н.В., Санжаровская М.С., Хазанов В.А., Ямкина Н.С., Печеркина И.Н., Будкова А.А., Черногорюк Г.Э. Миелопероксидазная активность нейтрофилов мокроты и крови при хронической обструктивной болезни легких на фоне лечения с применением регулятора энергетического обмена «янтарь-антитокс»././ Первый съезд терапевтов Сибири и Дальнего Востока: Сборник тезисов докладов, 6-8 декабря 2005 года, г. Новосибирск, «Авангард», 2005. – С.112-114.

6. Варвянская Н.В., Ямкина Н.С., Санжаровская М.С., Печеркина И.Н., Будкова А.А., Рослякова Е.П., Малеева М.А. Миелопероксидазная активность нейтрофилов различных регионов при хронической

обструктивной болезни легких и в группе высокого риска. // Науки о человеке: материалы VII конгресса молодых ученых и специалистов /под ред Л.М. Огородовой, Л.В. Капилевича. – Томск: Сибирский государственный медицинский университет. – 2006. – С.4-5.

Варвянская Н.В., Ямкина Н.С., Санжаровская М.С., Печеркина И.Н., Будкова А.А., Черногорюк Г.Э., Рослякова Е.П., Малеева М.А. Миелопероксидазная активность нейтрофилов различных регионов при хронической обструктивной болезни легких и в группе высокого риска. // Сборник трудов ТОКБ, выпуск XIII. Томск, изд-во ТПУ, 2006. – с.112-113.

7. Санжаровская М.С., Варвянская Н.В., Хазанов В.А., Ямкина Н.С., Печеркина И.Н., Будкова А.А., Черногорюк Г.Э. Хемотаксическая и миелопероксидазная активность нейтрофилов очага асептического воспаления при хронической обструктивной болезни легких и в группе высокого риска. // Первый съезд терапевтов Сибири и Дальнего Востока: Сборник тезисов докладов, 6-8 декабря 2005 года, г. Новосибирск, «Авангард», 2005. – С.636-638.

8. Санжаровская М.С., Варвянская Н.В., Ямкина Н.С., Печеркина И.Н., Акбашева О.Е., Овчинникова Т.С., Малеева М.А, Черногорюк Г.Э. Протеазы и их ингибиторы в индуцированной мокроте при хронической обструктивной болезни легких и в группе высокого риска. // Сборник трудов ТОКБ, выпуск XIII. Томск, изд-во ТПУ, 2006. – с.113-117.

9. Санжаровская М.С., Варвянская Н.В., Малеева М.А, Ямкина Н.С., Будкова А.А., Печеркина И.Н., Рослякова Е.П. Активность миелопероксидазы нейтрофилов очага асептического воспаления и индуцированной мокроты у больных тяжелой хронической обструктивной болезнью легких в сопоставлении с эффективностью терапии обострения. // Естествознание и гуманизм. Сборник научных работ. – Том 2. – № 4. – Томск: Изд-во СГМУ, 2005. – С. 98.

10. Санжаровская М.С., Варвянская Н.В., Ямкина Н.С., Печеркина И.Н., Будкова А.А., Рослякова Е.П., Черногорюк Г.Э. Клиническая эффективность регулятора энергетического обмена «янтарь-антитокс» в лечении обострения хронической обструктивной болезни легких. // Естествознание и гуманизм. Сборник научных работ. – Том 2. – № 4. – Томск: Изд-во СГМУ, 2005. – С. 85.

11. Санжаровская М.С., Хазанов В.А., Черногорюк Г.Э Отчёт по клиническому наблюдению эффективности и переносимости препарата «янтарь-антитокс» в комплексной терапии обострения хронической обструктивной болезни легких III-IV стадии. // ГУ НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН, лаборатория молекулярной фармакологии. - Томск, 2005.- 11с.

12. Санжаровская М.С., Хазанов В.А., Черногорюк Г.Э. Опыт применения регулятора энергетического обмена – «янтарь-антитокс» в лечении обострения хронической обструктивной болезни легких. // Материалы XII Российского национального конгресса "Человек и лекарство", Москва, 2005. – С. 88 .

13. Санжаровская М.С., Хазанов В.А., Черногорюк Г.Э. Динамика клинических показателей при обострении хронической обструктивной болезни легких тяжелой степени на фоне лечения с применением регулятора энергетического обмена «Янтарь-антитокс». // Регуляторы энергетического обмена. Клинико-фармакологические аспекты /Под ред. В.А. Хазанова. – Томск: Изд-во Том. ун-та, 2006. – С. 106-110.

14. Санжаровская М.С., Хазанов В.А., Черногорюк Г.Э., Варвянская Н.В., Ямкина Н.С., Будкова А.А. Динамика показателей нейтрофильного воспаления при обострении хронической обструктивной болезни легких на фоне лечения с применением регулятора энергетического обмена «Янтарь-антитокс». // Регуляторы энергетического обмена. Клинико-фармакологические аспекты /Под ред. В.А. Хазанова. – Томск: Изд-во Том. ун-та, 2006. – С. 101-106.

15. Черногорюк Г.Э., Рослякова Е.П., Печеркина И.Н., Будкова А.А., И.Н. Варвянская Н.В., Ямкина Н.С., Санжаровская М.С. Способ определения активности миелопероксидазы в нейтрофилах и эозинофилах мокроты. Патент на изобретение №2298183. 27 апреля 2007г. // Бюллетень изобретений №12, 2007г.

16. Черногорюк Г.Э., Рослякова Е.П., Печеркина И.Н., Будкова А.А., И.Н. Варвянская Н.В., Ямкина Н.С., Санжаровская М.С. Способ определения продуктов цитохимической реакции, протекающей в нейтрофилах и эозинофилах мокроты под воздействием миелопероксидазы - Патент на изобретение №2298184. 27 апреля 2007г. // Бюллетень изобретений №12, 2007г.

17. Федосенко С.В., Варвянская Н.В., Санжаровская М.С., Ямкина Н.С., Печеркина И.Н. Связь миелопероксидазной активности нейтрофилов и клинических характеристик обострений хронической обструктивной болезни легких // Здоровье и образование в XXI веке: Материалы 7-й Междунар. научн.-пр. конф». М., 2006. - С.518

18. Ямкина Н.С., Акбашева О.Е., Будкова А.А., Овчинникова Т.С., Рослякова Е.П., Санжаровская М.С., Варвянская Н.В., Печеркина И.Н. Активность эластазы и ее ингибиторов в индуцированной мокроте при прогрессировании хронической обструктивной болезни легких // Здоровье и образование в XXI веке: Материалы 6-й Междунар. научн.-пр. конф». М., 2005. - С. 321 (Тезисы)



19. Sanzharovskaya M.S., Chernogoryuk G.E., Varvyanskaya N.V., Yamkina N.S. Pechorkina I.N., Budkova A.A., Roslyakova E.P. Clinical and functional characteristics of patients with acute severe COPD with or without ischemic heart disease. // *Europ. Resp. Journ.* – Vol.26 - Suppl.1.49 – Sempt. 2006.-S.76

20. Sanzharovskaya M.S., Chernogoryuk G.E., Varvyanskaya N.V., Yamkina N.S. Pechorkina I.N., Budkova A.A., Roslyakova E.P. Relationship between proteases/anti-proteases system in induced sputum and spirometry testing in patients with chronic obstructive pulmonary disease. // *Europ. Resp. Journ.* – Vol.26 - Suppl.1.49 – Sempt. 2006. –S.76

#### Список сокращений

АОЗ – антиоксидантная защита

ЖЕЛ – жизненная емкость легких

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ – индуцированная мокрота

ИМТ – индекс массы тела

КП – катионные протеины

МП – миелопероксидаза

ОФВ<sub>1</sub> - объем форсированного выдоха за первую секунду

ПОЛ – перекисное окисление липидов

СОД – супероксиддисмутаза

СРБ – С-реактивный белок

ФЖЕЛ - форсированная жизненная емкость легких

ФВД - функция внешнего дыхания

ХЛС – хроническое легочное сердце

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ЧДД – частота дыхательных движений

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ – эхокардиография

ATS – American Thoracic Society – Американское Торакальное Общество

GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

ERS - European Respiratory Society

MRC- Medical Research Council Dyspnea Scale

6MWD – 6 minute walking distance – расстояние, пройденное за 6 минут

