

Халецкая Анастасия Игоревна

**ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ТАКТИКИ
ВЕДЕНИЯ КОМОРБИДНОГО БОЛЬНОГО С ХРОНИЧЕСКОЙ
ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ И ХРОНИЧЕСКОЙ
СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

14.01.04 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Диссертация выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Кузнецов Александр Николаевич**

Официальные оппоненты:

Кароли Нина Анатольевна - доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Галяутдинов Геншат Саляхутдинович – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

Защита диссертации состоится «21» февраля 2019 г. в 9.00 часов на заседании объединенного диссертационного совета Д 999.190.02 при ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России и ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России по адресу: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России по адресу: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49 и на сайте организации <http://www.kazangmu.ru>.

Автореферат разослан «___» _____ 2018 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат медицинских наук, доцент

Лапшина Светлана Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) в последние десятилетия приобретает большую актуальность во всех странах мира в связи с повсеместным распространением, поздней диагностикой, большими затратами на лечение, ранней инвалидизацией и преждевременной смертностью, что обуславливает серьезные социально-экономические потери общества [А.Л. Верткин с соавт., 2015; Н.Т. Ватутин, А.С. Смирнова, 2016; D.D. Sin, S.F.P. Man, 2005; W.M. Chatila et al., 2008; N.M. Hawkins et al., 2009]. Также социально значимой считается хроническая сердечная недостаточность (ХСН), которая по мировым эпидемиологическим оценкам является одним из самых распространенных, прогрессирующих и прогностически неблагоприятных состояний системы кровообращения [М.А. Гуревич, 2008]. Экстрапульмональные проявления ХОБЛ, в т.ч. системное воспаление и сердечно-сосудистые нарушения, позволяют рассматривать ХОБЛ как мультиморбидное состояние [А. Agusti et al., 2010; A.R. Patel, J.R. Hurst, 2011]. Основная сопутствующая патология, существенно ухудшающая прогноз ХОБЛ, – это группа сердечно-сосудистых заболеваний, среди которых выделяют ишемическую болезнь сердца, ХСН, мерцательную аритмию и артериальную гипертензию [Е.И. Давидовская, 2008; Н.А. Кароли, А.П. Ребров, 2009; Л.Л. Коррейя и соавтр., 2013].

Трудности диагностики ХСН у пациентов с ХОБЛ, выбор тактики и методов медикаментозной терапии в последние годы определяют повышенный научный интерес к изучению кардио-респираторного континуума [S.M. Kawut, 2013]. Частота коморбидности ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваний по разным данным составляет от 25 до 42%, что сопоставимо с частотой депрессий и остеопороза, но в отличие от них значимо отягощает исход заболевания [D.D. Sin, S.F.P. Man, 2005; W.M. Chatila et al., 2008; N.M. Hawkins et al., 2009].

ХСН и ХОБЛ, занимая ведущие места в структуре заболеваемости и смертности населения, в каждом 3-4-м случае протекают интеркуррентно,

взаимно отягощая клиническую картину, ухудшая исходы лечения и в 2-3 раза повышая риск фатальных сердечно-сосудистых событий.

Синтропия ХСН и ХОБЛ обусловлена общими факторами риска (курение, ожирение, гиподинамия и др.), схожестью некоторых клинических признаков (одышка, тахикардия, периферические отеки и др.) и общностью некоторых звеньев патогенеза (системное воспаление, оксидативный стресс и дисфункция эндотелия) [Н.Т. Ватутин, А.С. Смирнова, 2016].

Развитие системного воспаления связано с выбросом в кровоток провоспалительных цитокинов, оксидантов, индуцирующих гиперпродукцию ряда других медиаторов, уровень содержания которых в различных биологических средах может служить диагностическим маркером на этапах постановки диагноза, выбора тактики ведения коморбидного пациента, оценки динамики, прогноза и эффективности проводимого лечения. Наиболее исследованы на сегодняшний день С-реактивный белок, интерлейкин-6 и интерлейкин-8, фактор некроза опухоли α [Р.Д. Херст, 2013; Г.Л. Игнатова, В.Н. Антонов, 2017; P.J. Barbes, 2009; C.J. Reynolds et al., 2018]. Ряд исследований посвящен изучению диагностического значения натрийуретических пептидов (NP) в плазме крови у пациентов с ХСН и легочных биомаркеров у пациентов с ХОБЛ [М.Г. Полтавская и соавт., 2007; В.Ю. Мареев и соавт., 2017; Evelien E.S. van Riet et al., 2014; E. Roberts et al., 2015; ESC, 2016]. Для выявления и валидации клинически значимых маркеров при коморбидных состояниях необходимы дальнейшие проспективные исследования.

Многие аспекты коморбидного течения ХОБЛ и ХСН на сегодняшний день изучены недостаточно, отсутствует унифицированный алгоритм принятия клинических решений и адекватного комбинирования фармацевтических препаратов. Более тщательное изучение сердечно-респираторного континуума позволит разработать оптимальную стратегию ведения данной категории пациентов, снизить частоту госпитализаций, инвалидность и смертность.

Цель научного исследования

Изучить клинические особенности коморбидного течения ХОБЛ и ХСН во взаимосвязи с уровнем кардиальных и легочных биомаркеров, состояния свободно-радикального окисления, перекисного окисления липидов для определения предикторов прогноза и оптимизации тактики ведения пациентов.

Задачи исследования

1. Изучить клинические особенности коморбидного течения ХОБЛ и ХСН во взаимосвязи с уровнем N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида В типа (NT-proBNP).
2. Исследовать состояние свободно-радикального окисления, перекисного окисления липидов у больных с изолированным и коморбидным течением ХОБЛ и ХСН.
3. Представить сравнительную характеристику уровней сывороточных кардиальных (N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида В типа - NT-proBNP; интерлейкина-1 рецептор-подобный белок 1 - ST2), легочных биомаркеров (интерлейкин-8 - IL-8, сурфактант-ассоциированный белок D - SPD) и уровня цинка у больных с изолированным и коморбидным течением ХОБЛ и ХСН.
4. Установить предикторы прогноза коморбидного течения ХОБЛ и ХСН и представить пути оптимизации тактики ведения пациентов.

Научная новизна исследования

1. Коморбидное течение ХОБЛ и ХСН при уровне биомаркера NT-proBNP свыше 125 пг/мл отличается тяжестью поражения легочной системы по сравнению с изолированным течением ХОБЛ, однако менее выраженными процессами ремоделирования сердечной мышцы по сравнению с изолированным течением ХСН с уровнем биомаркера NT-proBNP свыше 125 пг/мл.
2. Впервые представлена сравнительная характеристика уровней сывороточных кардиальных (NT-proBNP, ST2), легочных (SPD, IL-8) биомаркеров и цинка при изолированном и коморбидном течении ХОБЛ и ХСН

во взаимосвязи с тяжестью течения ХОБЛ, функциональным классом (ФК) ХСН, фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), а также прогнозом.

3. На основе изучения факторов риска, клинических проявлений, сывороточных кардиальных (NT-proBNP, ST2) и легочных (SPD, IL-8) биомаркеров, оценки состояния свободно-радикального окисления и окисления липидов во взаимосвязи с уровнем цинка, анализа приверженности к терапии и конечных точек определены предикторы прогноза коморбидного течения ХОБЛ и ХСН и представлены пути оптимизации терапии пациентов.

Теоретическая и практическая значимость исследования

1. Кардиальный маркер NT-proBNP достоверно отражает ФК ХСН как при изолированном, так и при сочетанном течении ХОБЛ и ХСН. Кардиальный маркер ST2 достоверно отражает ФК ХСН при изолированном течении ХСН. Установлена обратная корреляционная зависимость между уровнем NT-proBNP и ФВ ЛЖ при сочетанном течении ХОБЛ и ХСН.

2. Уровни легочных биомаркеров SPD и IL-8 не имеют статистически значимых различий в зависимости от отсутствия или наличия коморбидной патологии и тяжести течения ХОБЛ как при изолированном, так и при сочетанном течении ХОБЛ и ХСН. Уровень IL-8 достоверно выше у больных с изолированным течением ХОБЛ. Обнаружено достоверное снижение уровня IL-8 в группе больных с низкой ФВ ЛЖ при сочетанном течении ХОБЛ и ХСН.

3. Уровень цинка достоверно ниже при коморбидном течении ХОБЛ и ХСН по сравнению с изолированным течением патологий, а также имеет обратную зависимость от ФК при ХСН.

4. Установлены значимые для оценки прогноза биомаркеры и их уровни, при которых отмечается высокий риск неблагоприятных исходов при коморбидном течении ХОБЛ и ХСН - кардиальные NT-proBNP, ST2; легочные – SPD, что позволяет врачам-терапевтам проводить персонализированную терапию патологий.

5. На основе предикторов прогноза, уровней биомаркеров представлены пути оптимизации терапии пациентов с коморбидным течением ХОБЛ и ХСН с

целью улучшения качества жизни и уменьшения риска неблагоприятных исходов.

Положения, выносимые на защиту

1. Коморбидное течение ХОБЛ и ХСН с уровнем NT-proBNP выше 125 пг/мл отличается тяжестью поражения легочной системы, однако менее выраженными процессами ремоделирования сердечной мышцы по сравнению с пациентами с изолированным течением ХОБЛ или ХСН с уровнем NT-proBNP выше 125 пг/мл.

2. Анализ факторов риска, клинических проявлений, сывороточных кардиальных (NT-proBNP, ST2) и легочных (SPD, IL-8) биомаркеров, уровня цинка, состояния свободно-радикального окисления и перекисного окисления липидов, приверженности к терапии и конечных точек во взаимосвязи с тяжестью течения ХОБЛ, ФК ХСН и ФВ ЛЖ при коморбидном течении позволил определить предикторы прогноза и пути оптимизации терапии, которые целесообразно использовать при обосновании тактики ведения пациентов.

Личный вклад соискателя

Диссертант определил основную цель и задачи научного исследования, проводил сбор анамнестических, физикальных и инструментально-лабораторных данных о пациентах, сбор информации по специализированным опросникам. Автор выполнил статистическую обработку материала. Анализ, изложение полученных данных и обобщение полученных результатов научной работы выполнялись непосредственно автором.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на 18-м Международном медицинском форуме «Качество и безопасность оказания медицинской помощи» (Нижний Новгород, 2017), на XXVII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Санкт-Петербург, 2017), на Научной сессии молодых ученых и студентов Приволжского исследовательского медицинского университета «Медицинские этюды» (Нижний Новгород, 2018),

на XXVIII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2018).

Внедрение результатов работы

Результаты исследования внедрены в практику кардиологических и терапевтических отделений ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 5 г. Нижний Новгород», ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 38 г. Нижний Новгород». Результаты исследования используются в учебном процессе на кафедре факультетской и поликлинической терапии, на кафедре внутренних болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Нижний Новгород).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 10 печатных работ, в том числе 5 - в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

Объем и структура диссертации

Диссертация представляет собой рукопись на русском языке в объеме 168 машинописных страниц и состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, в котором содержится 217 источников, в том числе 104 работы отечественных и 113 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 42 таблицами и 2 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Исследование проспективное, нерандомизированное; тип дизайна — сравнение результатов в параллельных группах. Исследование проводилось на базе ГБУЗ Нижегородской области «Городская клиническая больница № 5 г. Нижнего Новгорода» и ГБУЗ Нижегородской области «Городская клиническая больница № 38 г. Нижнего Новгорода». Проведение исследования одобрено Этическим комитетом при ФГБОУ ВО «Нижегородская медицинская государственная академия Минздрава России» (Протокол №10 от 25.12.2017 г.).

В исследование включены 184 человека в возрасте от 38 до 85 лет и разделены на 3 группы сравнения: 1-я группа - больные с ХОБЛ I-III степени тяжести (GOLD, 2017); 2-я группа - больные с ХСН I-III функциональный класс; 3-я группа - больные с сочетанным течением ХОБЛ I-III степени тяжести (GOLD, 2017) и ХСН I-III функциональный класс. По степени тяжести ХОБЛ группы пациентов были сравнимы (Хи-квадрат=0,190, $p=0,9092$), по характеристикам функционального класса ХСН группы пациентов не различались между собой (Хи-квадрат=1,616, $p=0,4458$). Основная часть пациентов как в группе с изолированным течением, так и в группе с коморбидным течением ХСН имели ишемическую болезнь сердца, как основную причину развития ХСН.

Первую группу составили 68 пациентов (36 женщин и 32 мужчины), средний возраст 67,8 [66,24; 69,37] лет; 2-ю группу - 64 человека (43 женщины и 21 мужчина), средний возраст 73,2 [71,60; 74,83] лет; 3-ю группу - 52 человека (26 женщин и 26 мужчин), средний возраст 71,2 [69,38; 72,96] лет. Между группами пациентов имелись статистически достоверные различия по возрасту ($F=5,76$, $p=0,0038$) с преобладанием возраста пациентов во 2-й группе.

Для объективизации результатов исследования были определены критерии включения и невключения пациентов в группу клинического наблюдения, которые приведены в таблице 1.

Таблица 1 - Критерии включения и невключения пациентов в исследование

Критерии включения	Критерии невключения
1. Больные с ХСН I-III функционального класса стабильного течения. 2. Больные ХОБЛ от легкой до тяжелой степени тяжести в стадии ремиссии. 3. Возраст от 38 до 85 лет. 4. Согласие больного на участие в исследовании.	1. Возраст моложе 38 и старше 85 лет. 2. ХСН и ХОБЛ в стадии декомпенсации или обострения. 3. Пациенты с ХСН IV ФК; ХОБЛ крайне тяжелой степени; легочным сердцем в стадии декомпенсации; бронхиальной астмой, бронхо-эктатической болезнью, профессиональными заболеваниями легких; врожденными и приобретенными пороками сердца в стадии декомпенсации (III степени и выше); гепатитами различной этиологии в остром периоде заболевания; приобретенными и врожденными иммунодефицитами; психическими расстройствами; заболеваниями соединительной ткани; ХБП V стадии; печеночной недостаточностью тяжелой степени;

Продолжение таблицы 1

Критерии включения	Критерии невключения
	анемией с показателями гемоглобина меньше 90 г/л; острыми инфекционными заболеваниями; злокачественными онкологическими заболеваниями, выявленными в течение последних 5 лет; туберкулезом легких в анамнезе; злоупотреблением алкоголем в течение последних 5 лет; а также беременные и кормящие грудью женщины. 4. Участие в каких-либо клинических исследованиях в течение последнего месяца или на момент осмотра. 5. Отсутствие информированного согласия пациента на участие в исследовании.

У всех больных проводился тщательный сбор анамнеза заболевания; стандартное физикальное обследование; оценка антропометрических показателей (рост, вес); расчёт индекса массы тела; расчет индекса курящего человека (ИКЧ); 6-минутный тест ходьбы (6МТХ) для определения ФК ХСН (с регистрацией до и после теста артериального давления, частоты сердечных сокращений (ЧСС), частоты дыханий (ЧД), показателей пульсоксиметрии с определением перфузионного индекса (ПИ)); эхокардиография (Эхо-КГ); оценка показателей функции внешнего дыхания (ФВД); по показаниям - рентгенография органов грудной клетки.

Динамическое наблюдение за больными осуществлялось на протяжении года. Все больные получали лечение согласно стандартам Министерства здравоохранения Российской Федерации и федеральным клиническим рекомендациям. За время наблюдения фиксировались следующие конечные точки: стабильное течение заболеваний; прогрессирование ХОБЛ на одну степень тяжести и выше и/или прогрессирование ХСН на один ФК и выше; смерть пациента.

Все включенные в исследование пациенты опрашивались с целью определения общего самочувствия и выявления влияния заболевания на жизнь больного с использованием тестов/шкал/опросников: CAT (The COPD Assessment Test), CCQ (Clinical COPD Questionnaire), MLHFQ (The Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire) и ШОКС (Шкала оценки клинического состояния). Всем больным проводился расчёт индекса коморбидности

M.Charlson. Для оценки приверженности к терапии использовался опросник Мориски – Грина (4-item Medication Adherence Report Scale).

Оценка свободно-радикального окисления (СРО) и перекисного окисления липидов (ПОЛ) проведена 88 больным и включала биохемилюминесцентный анализ сыворотки крови. При оценке СРО анализировались индекс I_{\max} (mB) – максимальная интенсивность свечения; индекс S (mB) – светосумма свечения за 30 секунд. Интенсивность перекисеобразования измерялась по уровням продуктов ПОЛ: диеновые конъюгаты (ДК) и триеновые конъюгаты (ТК) – первичные продукты, основания Шиффа (ОШ) – конечные продукты.

У 88 пациентов были определены NT-proBNP и уровень цинка, а у 80 пациентов - биомаркеры ST2, IL-8, SPD. Для исследования биомаркеров использовалась сыворотка крови больного, полученная путем центрифугирования.

Статистическая обработка данных проводилась методами параметрической и непараметрической статистики с помощью прикладного пакета программ Statgraphics Centurion XVI v 16.1.17 (32 bit), лицензионных статистических программ «Statistica 10.0» и статистического пакета программ SPSS 22.0. Достоверным считались результаты при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Индекс коморбидности M. Charlson в 1-й группе больных с ХОБЛ составил – 3,8 балла, во 2-й группе больных с ХСН – 4,5 балла, в 3-й группе больных с коморбидным течением ХОБЛ и ХСН – 5,0 баллов ($F=2,16$, $p=0,1348$).

Известно, что фактором риска, высоко ассоциированным с развитием ХОБЛ и прогрессированием ХСН, является курение. Всем больным в группах сравнения проводился расчет ИКЧ. В 1-й группе ИКЧ составил 7,91 [6,42; 9,40] пачка/лет, во 2-й группе - 2,31 [0,78; 3,84] пачка/лет, в 3-й группе – 7,31 [5,61; 9,01] пачка/лет ($F=7,75$; $p=0,0006$). Фактор риска курение как по частоте встречаемости, так и по продолжительности регистрировался достоверно чаще в 1-ой группе больных с ХОБЛ, чем в других группах сравнения (Хи-квадрат=17,030; $p=0,0019$). Во всех группах сравнения были выявлены

женщины с фактором риска пассивное курение. В группе с сочетанным течением ХОБЛ и ХСН не отмечалось преобладания факторов риска по частоте, силе и длительности воздействия по сравнению с другими сравниваемыми группами.

При сравнении показателей гемодинамики (систолическое артериальное давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД), ЧСС) в покое в изучаемых группах пациентов статистически значимых различий не было выявлено. После физической нагрузки (6МТХ) отмечено достоверно значимое увеличение САД (1/2 группы $p=0,0136$) и ДАД (1/3 группы $p=0,0097$) в 1-й группе больных с ХОБЛ по сравнению с другими группами.

При сравнении ЧД в исследуемых группах пациентов в покое статистически значимых различий между группами выявлено не было ($F=0,86$, $p=0,4245$). После 6МТХ преимущественное увеличение ЧД отмечается в группе больных с сочетанной патологией ХОБЛ и ХСН ($F=4,95$, $p=0,0081$), что может быть связано как со снижением вентиляционной способности легких, так и с уменьшением сердечного выброса.

Выявлены статистически значимые разнонаправленные изменения ПИ и SpO_2 в сравниваемых группах в покое и после физической нагрузки. В покое наиболее высокий ПИ 7,60 [6,97; 8,23] и наиболее низкий показатель SpO_2 94,30 [93,96; 94,64] отмечался в группе с сочетанным течением ХОБЛ и ХСН, что свидетельствует о более выраженных нарушениях газообмена у больных. После физической нагрузки в данной группе пациентов наблюдалось дальнейшее снижение SpO_2 до 93,98 [93,67; 94,29] и увеличение ПИ до 8,31 [2,01; 14,50], что говорит о более тяжелом течении заболевания за счет комбинирования патофизиологических механизмов ($F=12,87$, $p=0,0000$; $F=42,05$, $p=0,0000$, соответственно).

Все включенные пациенты опрашивались с целью определения общего самочувствия и влияния заболевания на жизнь больного с использованием тестов/шкал/опросников. Установлено сильное влияние ХОБЛ и ХСН на повседневную жизнь пациентов во всех группах сравнения с достоверным

определением более высоких баллов по САТ, ССQ, ШОКС в группе с коморбидным течением ХОБЛ и ХСН. Опросник MLHFQ достоверно отражает зависимость между качеством жизни больного и ФК ХСН при изолированном течении заболевания ($F=38,11$, $p=0,000$).

Всем больным проводилась Эхо-КГ, полученные результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Показатели Эхо-КГ у пациентов сравниваемых групп

Показатели	Сравниваемые группы пациентов, n=184			Результаты статистического анализа
	ХОБЛ, n=68	ХСН, n=64	ХОБЛ+ХСН, n=52	
Диаметр восх. аорты, мм	31,58 [29,59; 33,56]	34,87 [33,72; 36,02]	35,83 [34,46; 37,19]	$F=3,22$, $p=0,0493^*$
ЛП попереч. размер, мм	36,24 [33,07; 39,40]	40,90 [39,07; 42,72]	43,92 [41,75; 46,09]	$F=4,12$, $p=0,0227^*$
ЛП высота, мм	48,60 [44,20; 52,99]	53,33 [50,91; 55,75]	58,37 [55,55; 61,19]	$F=3,98$, $p=0,0258^*$
ЛЖ КДР, мм	50,87 [46,41; 55,34]	54,82 [52,24; 57,39]	54,29 [51,23; 57,36]	$F=0,61$, $p=0,5492$
ЛЖ КСР, мм	33,63 [28,90; 38,35]	44,05 [41,32; 46,77]	40,22 [36,98; 43,46]	$F=3,80$, $p=0,0297^*$
ФВ ЛЖ, %	60,98 [58,80; 63,16]	48,96 [46,95; 50,97]	48,73 [46,28; 51,18]	$F=20,01$, $p=0,000^*$
МЖП, мм	11,43 [9,99; 12,86]	13,47 [12,64; 14,29]	13,63 [12,65; 14,61]	$F=1,86$, $p=0,1675$
ЗСЛЖ, мм	10,62 [9,71; 11,54]	11,55 [11,02; 12,08]	12,21 [11,58; 12,84]	$F=2,10$ $p=0,1345$,
ПЖ ПЗР, мм	28,42 [25,17; 31,68]	30,63 [28,75; 32,51]	33,38 [31,14; 35,60]	$F=1,79$, $p=0,1788$, $1/3 p=0,0193^*$, $2/3 p=0,0014^*$

* $p \leq 0,05$. Примечание: ЛП – левое предсердие, ЛЖ КДР – левого желудочка конечный диастолический размер, ЛЖ КСР – левого желудочка конечный систолический размер, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, МЖП – межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка, ПЖ ПЗР – правого желудочка передне-задний размер.

По данным Эхо-КГ у больных 3-й группы с сочетанной патологией отмечаются достоверно более выраженные процессы ремоделирования сердца по сравнению с изолированным течением ХОБЛ и ХСН. Это связано с двойным патогенетическим воздействием на сердечную мышцу, что приводит к более быстрому прогрессированию заболевания и более тяжелому его течению.

При оценке ФВ ЛЖ так же отмечается статистически достоверное уменьшение данного показателя у больных 3-й группы сравнения. Характеристика по ФВ ЛЖ в группах сравнения представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Характеристика группа сравнения в соответствии с ФВ ЛЖ

Группы сравнения, n=184	ФВ ЛЖ, %		
	СНсФВ, ≥50%	СНпФВ, 40-49%	СНнФВ, <40%
ХОБЛ, n=68, (абс., %)	60 (88,23%)	8 (11,77%)	0 (0%)
ХСН, n=64, (абс., %)	28 (43,75%)	23 (35,94%)	13 (20,31%)
ХОБЛ+ХСН, n=52, (абс., %)	22 (42,31%)	18 (34,61%)	12 (23,08%)
Хи-квадрат=38,402, p= 0,0000*			

* $p \leq 0,05$. Примечание: СНсФВ – сердечная недостаточность с сохранной ФВ, СНпФВ – сердечная недостаточность с промежуточной ФВ, СНнФВ — сердечная недостаточность с низкой ФВ.

Функциональное состояние дыхательной системы в группах сравнения оценивалось с помощью ФВД (таблица 4).

Таблица 4 - Показатели функционального состояния легочной системы в группах сравнения

Показатели	Сравниваемые группы пациентов, n=184			Результаты статистического анализа
	ХОБЛ, n=68	ХСН, n=64	ХОБЛ+ХСН, n=52	
ЖЕЛ, %	73,84 [70,54; 77,16]	81,35 [77,81; 84,89]	65,90 [61,83; 69,97]	F=8,05, p=0,0005*
ФЖЕЛ, %	73,63 [69,87; 77,39]	76,72 [72,71; 80,74]	63,29 [58,67; 67,91]	F=5,00, p=0,0078*
ОФВ ₁ , %	60,97 [57,45; 64,49]	79,23 [75,39; 83,07]	59,50 [54,97; 64,03]	F=15,43, p=0,0000*
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	67,90 [65,31; 70,50]	80,62 [77,79; 83,46]	74,42 [71,08; 77,77]	F=10,70, p=0,0000*
ПОС	59,08 [52,41; 65,76]	75,57 [68,43; 82,71]	56,95 [49,81; 64,09]	F=4,13, P=0,0206*
МОС 25%	43,52 [37,36; 49,69]	87,14 [80,42; 93,86]	54,38 [47,66; 61,10]	F=24,08 P=0,0000*
МОС 50%	38,56 [32,98; 44,14]	79,38 [73,29; 85,47]	40,62 [34,53; 46,71]	F=29,42 P=0,0000*
МОС 75%	38,32 [32,29; 44,35]	63,28 [56,70; 69,86]	35,09 [28,51; 41,67]	F=11,19, P=0,0001*

* $p \leq 0,05$. Примечание: ЖЕЛ – жизненная емкость легких, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, ОФВ₁ - объем форсированного выдоха за 1 секунду, ПОС – пиковая объемная скорость, МОС - мгновенная объемная скорость.

Согласно полученным результатам, отмечается снижение показателей ЖЕЛ, ФЖЕЛ и ОФВ₁ во всех группах сравнения с самыми низкими показателями в группе больных с сочетанным течением ХОБЛ и ХСН.

Полученные данные свидетельствуют о том, что коморбидное течение ХОБЛ и ХСН характеризуется тяжестью поражения как легочной, так и сердечно-сосудистой системы по сравнению с пациентами с изолированным течением указанных заболеваний.

Согласно современным рекомендациям с целью дифференциальной диагностики одышки рекомендуется измерение уровня NP в плазме крови (класс рекомендаций I, уровень доказательности A).

С учетом вышеизложенного, для дальнейшего анализа клинических особенностей коморбидного течения ХОБЛ и ХСН были отобраны пациенты с учетом уровня NT-proBNP в плазме: 1-я группа, больные с изолированным течением ХОБЛ и уровнем NT-proBNP меньше 125 пг/мл – 24 человека, 2-я группа, больные с изолированным течением ХСН и уровнем NT-proBNP больше ≥ 125 пг/мл – 25 человек, 3-я группа, больные с коморбидным течением ХОБЛ и ХСН и уровнем NT-proBNP ≥ 125 пг/мл – 30 человек.

Клинические особенности коморбидного течения ХОБЛ и ХСН с уровнем NT-proBNP ≥ 125 пг/мл по сравнению с изолированным течением ХОБЛ с уровнем NT-proBNP < 125 пг/мл заключались в следующем: достоверно более выраженное ограничение физической нагрузки по 6МТХ ($F=8,07$, $p=0,0007$), увеличение ЧД в покое ($F=8,07$, $p=0,0007$) и после 6МТХ ($F=3,33$, $p=0,0420$), более низкие показатели SpO_2 в покое ($F=3,29$, $p=0,0436$), увеличение ПИ в покое ($F=7,32$, $p=0,0013$) и продолжающееся его увеличение после 6МТХ ($F=14,09$, $p=0,0000$), снижение показателей ЖЕЛ ($F=3,56$, 1/3 группы $p=0,0286$), ФЖЕЛ ($F=3,27$; $p=0,0457$) и ОФВ₁ ($F=6,94$; $p=0,0021$), повышение показателя ОФВ₁/ФЖЕЛ ($F=4,54$; $p=0,0150$).

При оценке проходимости бронхов на различных уровнях было установлено, что максимально выраженные нарушения определяются в группе больных с изолированным течением ХОБЛ по сравнению с группой коморбидной патологии.

Полученные результаты подтвердили данные о более выраженных нарушениях ФВД в группе больных с сочетанным течением ХОБЛ и ХСН по сравнению с изолированным течением ХОБЛ.

Клинические особенности коморбидного течения ХОБЛ и ХСН с уровнем NT-proBNP ≥ 125 пг/мл по сравнению с изолированным течением ХСН с уровнем NT-proBNP ≥ 125 пг/мл заключались в следующем: по результатам

Эхо-КГ наиболее выраженные процессы ремоделирования сердечной мышцы отмечены у больных с изолированным течением ХСН.

Полученные данные отличаются от результатов анализа особенностей коморбидного течения ХОБЛ и ХСН, полученных исключительно в ходе клинико-функционального обследования, что подтверждает сложность дифференциальной диагностики данных патологий.

При анализе основных клинико-функциональных характеристик во взаимосвязи с повышением уровня NT-proBNP были выявлены следующие данные. У больных с изолированным течением ХСН с увеличением уровня NT-proBNP статистически значимо возрастает гипертрофия левого желудочка, что подтверждается увеличением следующих показателей: поперечного размера ЛП ($F=5,05$, $p=0,0485$), ЛЖ КДР ($F=5,18$; $p=0,0461$), ЛЖ КСР ($F=8,00$; $p=0,0179$), и снижением ФВ ЛЖ ($F=4,47$; $p=0,095$). Увеличение ФК ХСН сопровождается более выраженным влиянием патологии на жизнь пациента по данным ШОКС ($F=8,08$; $p=0,0112$).

Полученные результаты подтверждаются данными корреляционного анализа. Установлена прямая корреляционная зависимость между уровнем NT-proBNP и степенью гипертрофии левого желудочка: КСР и NT-proBNP ($R=0,6147$, $p=0,0334$); КДР и NT-proBNP ($R=0,7037$, $p=0,0106$), а также обратная корреляционная зависимость между ФВ ЛЖ и повышением уровня NT-proBNP ($R=-0,4563$, $p=0,0495$). Выявлена высокая корреляционная зависимость между показателями ШОКС и уровнем NT-proBNP ($R=0,7945$, $p=0,0000$).

Таким образом, повышение NT-proBNP при изолированном течении ХСН достоверно коррелирует со степенью гипертрофии ЛЖ и показателями ШОКС.

При коморбидном течении ХОБЛ и ХСН уровень повышения NT-proBNP статистически достоверно сопровождается ограничением физической активности (6МТХ; $F=12,16$, $p=0,0014$). Корреляционной зависимости между уровнем повышения NT-proBNP и ФК ХСН на фоне коморбидного течения с ХОБЛ не установлено.

Проведена сравнительная оценка состояния СРО и ПОЛ в сыворотке крови

у 88 (47,83%) больных с изолированным и сочетанным течением ХОБЛ и ХСН. У больных, как с изолированным, так и с сочетанным течением ХОБЛ и ХСН имеется сдвиг баланса про- и антиоксидантных систем в сторону преобладания свободно-радикального окисления и образования первичных и конечных продуктов перекисного окисления липидов, что отражает общность патофизиологических процессов при данных заболеваниях.

У больных с коморбидным течением ХОБЛ и ХСН показатели СРО - индексы S ($F=3,55$, $p=0,0333$) и I_{max} ($F=4,15$, $p=0,0192$), а также уровень первичных (ДК, $F=3,36$, $p=0,0397$) и конечных продуктов (ОШ, $F=3,25$, $p=0,0439$) ПОЛ достоверно выше, чем в группах с изолированным течением патологий, что может лежать в основе их взаимного влияния и определять повышенный риск неблагоприятных исходов. Достоверных отличий в показателях СРО и ПОЛ у больных с изолированным и коморбидным течением ХОБЛ и ХСН в зависимости от тяжести ХОБЛ и ФК ХСН не выявлено.

Установлено достоверное преобладание уровня ДК у пациентов с низкой ФВ ЛЖ ($F=4,45$, $p=0,0218$) по сравнению с другими сравниваемыми группами пациентов в зависимости от ФВ ЛЖ, что отражает избыточное накопление первичных продуктов ПОЛ у данной категории больных.

В результате изучения уровня биомаркеров и цинка у больных с изолированным и сочетанным течением ХОБЛ и ХСН выявлено следующее.

При изучении кардиальных биомаркеров установлено, что уровень NT-proBNP достоверно выше у больных с сочетанным течением ХОБЛ и ХСН ($F=8,56$; $p=0,0004$), уровень ST2 достоверно выше у больных с изолированным течением ХСН ($F=0,76$, $p=0,0285$). Определена прямая корреляционная зависимость между уровнем кардиального биомаркера NT-proBNP и ФК ХСН как при изолированном, так и при сочетанном течении ХОБЛ и ХСН. Установлена обратная корреляционная зависимость между уровнем NT-proBNP и ФВ ЛЖ при сочетанном течении ХОБЛ и ХСН ($R=-0,542$, $p=0,0000$).

При изучении легочных маркеров установлено, что уровень IL-8 достоверно выше в группе больных с изолированным течением ХОБЛ ($F=0,59$, $p=0,0230$).

Не выявлено статистически значимых различий в уровне SPD и IL-8 в зависимости от тяжести ХОБЛ и ФК ХСН как при изолированном, так и при коморбидном течении ХОБЛ и ХСН. Обнаружено достоверное снижение уровня IL-8 в группе больных с низкой ФВ ЛЖ при коморбидном течении ХОБЛ и ХСН в сравнении с группой больных с изолированным течением ХОБЛ (1/3 группы сравнения $p=0,0070$).

Уровень цинка достоверно ниже при коморбидном течении ХОБЛ и ХСН по сравнению с изолированным течением заболеваний ($F=2,42$, $p=0,0018$). Установлена корреляционная зависимость между уровнем цинка и следующими показателями: ТК ($R=0,232$, $p=0,50$), индексом S ($R=-0,237$, $p=0,048$), ФК ХСН как при изолированном течении ($F=3,81$, $p=0,0355$), так и при сочетанном течении ХОБЛ и ХСН ($F=8,18$, $p=0,0018$).

Была изучена приверженность к терапии пациентов сравниваемых групп. Во всех трёх группах сравнения (184 обследованных) не имели приверженности к терапии 49 человек (26,63%), были недостаточно привержены - 73 человека (39,67%) и имели высокую приверженность к назначенной терапии - 62 человека (33,70%).

Была проанализирована выживаемость больных в группах сравнения в зависимости от приверженности к назначаемой терапии с использованием статистического анализа Каплан-Майера. У больных с изолированным течением ХОБЛ наблюдалось падение графика выживаемости, начиная с 7-го месяца наблюдения. Прогностическая выживаемость больных, не приверженных к терапии, составляет 70% к 12-му месяцу наблюдения; больных с недостаточной приверженностью к терапии - 80% и высоко приверженных к терапии - около 90% к 12-му месяцу наблюдения ($\chi^2=22,658$, $p=0,000$).

У больных с изолированным течением ХСН наблюдалось падение графика выживаемости, начиная с 5-го месяца наблюдения. Прогностическая выживаемость больных, не приверженных к терапии, составляет 50% к 12-му месяцу наблюдения, больных с недостаточной приверженностью к терапии -

70% и высоко приверженных к терапии больных - около 90% к 12-му месяцу наблюдения (Хи-квадрат=24,800, $p=0,000$).

У больных с коморбидным течением ХОБЛ и ХСН падение графика выживаемости начинается с 5-го месяца наблюдения. Прогностическая выживаемость больных, не приверженных к терапии, составляет 30% к 12-му месяцу наблюдения, больных с недостаточной приверженностью к терапии - 40% и высоко приверженных к терапии больных - около 70% к 12-му месяцу наблюдения (Хи-квадрат=14,444, $p=0,001$).

Учитывая полученные данные, динамический контроль за состоянием больного с коморбидным течением ХОБЛ и ХСН целесообразно проводить не реже 1 раза в 6 месяцев.

Установлено более стабильное течение ХОБЛ по сравнению с изолированным течением ХСН, в то время как в группе пациентов с коморбидной патологией отмечалось достоверно более частое прогрессирование ХОБЛ на одну степень тяжести и выше и/или ХСН на один ФК и выше (Хи-квадрат=13,954, $p=0,0074$).

Прогностически значимыми в отношении риска неблагоприятных исходов у коморбидных больных с ХОБЛ и ХСН являются биомаркеры: ST2 ($F=5,03$, $p=0,0277$), NT-proBNP ($F=66,39$, $p=0,0000$), SPD ($F=3,27$, $p=0,0435$), уровень цинка ($F=16,35$, $p=0,0001$).

Установлены уровни биомаркеров, при которых отмечается высокий риск прогрессирования ХОБЛ на одну степень тяжести и выше или ХСН на один ФК и выше при коморбидном течении заболеваний:

- уровень ST2 больше 830 пг/мл определяет высокий риск прогрессирования ХСН (площадь под кривой 0,839, чувствительность 0,871, специфичность 0,500);
- уровень NT-proBNP больше 460 пг/мл определяет высокий риск прогрессирования ХСН (площадь под кривой 0,968, чувствительность 0,839, специфичность 0,000);

- уровень SPD больше 5,20 нг/мл определяет риск прогрессирования ХОБЛ (площадь под кривой 0,710, чувствительность 0,968, специфичность 0,500);

- уровень ДК больше 0,18 у больных с коморбидным течением ХОБЛ и ХСН увеличивает риск прогрессирования патологий (площадь под кривой 0,774, чувствительность 0,774, специфичность 0,500).

Согласно полученным данным были предложены пути оптимизации терапии у больных с коморбидным течением ХОБЛ и ХСН:

- Повышение приверженности больного к терапии ($\chi^2=79,761$, $p=0,0000$).

- Контроль за уровнем биомаркеров не реже, чем 1 раз в 6 месяцев, для оценки прогноза ХСН - NT-proBNP и/или ST2, для оценки прогноза ХОБЛ - SPD; в качестве неспецифических маркеров, отражающих степень оксидативного стресса, могут быть использованы уровень цинка и ДК.

- При уровне ST2 больше 830 пг/мл и/или уровне NT-proBNP больше 460 пг/мл целесообразно рассмотреть вопрос о смене терапии и включении препаратов группы антагонистов минералокортикоидных рецепторов в терапию ХСН, при дальнейшем росте уровня биомаркеров - препаратов группы ингибиторов рецепторов ангиотензина-неприлизина.

- При уровне SPD больше 5,20 нг/мл целесообразно рассмотреть вопрос о смене терапии ХОБЛ.

ВЫВОДЫ

1. Коморбидное течение ХОБЛ и ХСН при уровне биомаркера NT-proBNP свыше 125 пг/мл характеризуется ограничением физической нагрузки, увеличением ЧД в покое и после физической нагрузки, более низкими показателями сатурации кислорода в покое, увеличением перфузионного индекса в покое и последующим его ростом после физической нагрузки, снижением показателей ЖЕЛ, ФЖЕЛ и ОФВ₁, повышением показателя ОФВ₁/ФЖЕЛ, однако менее выраженными процессами ремоделирования сердечной мышцы по сравнению с изолированным течением ХСН с уровнем биомаркера NT-proBNP свыше 125 пг/мл.

2. У больных с коморбидным течением ХОБЛ и ХСН показатели свободно-радикального окисления – S и I_{max}, а также уровень первичных (ДК) и конечных продуктов (ОШ) перекисного окисления липидов достоверно выше, чем в группах с изолированным течением патологий.

3. Биомаркер NT-proBNP сопряжен с ФК ХСН при изолированном и коморбидном течении ХОБЛ и ХСН; ST2 сопряжен с ФК при изолированном течении ХСН; уровень IL-8 достоверно выше в группе больных с изолированным течением ХОБЛ, но не имеет значимых различий от степени тяжести ХОБЛ. Установлена обратная корреляционная зависимость между уровнем NT-proBNP и ФВ ЛЖ при сочетанном течении ХОБЛ и ХСН.

4. Прогностически значимыми в отношении риска неблагоприятных исходов у коморбидных больных с ХОБЛ и ХСН являются биомаркеры: ST2, NT-proBNP, SPD, уровень цинка. Установлены уровни биомаркеров, при которых отмечается высокий риск прогрессирования ХОБЛ на одну степень тяжести и выше или ХСН на один ФК и выше при коморбидном течении заболеваний: ST2 больше 830 пг/мл, NT-proBNP больше 460 пг/мл, SPD больше 5,20 нг/мл.

5. Пути оптимизации тактики ведения пациентов с коморбидным течением ХОБЛ и ХСН следующие: повышение приверженности пациентов к назначаемой терапии; контроль за уровнем биомаркеров не реже, чем 1 раз в 6 месяцев, для оценки прогноза ХСН - NT-proBNP и/или ST2, для оценки прогноза ХОБЛ - SPD; в качестве неспецифических маркеров, отражающих степень оксидативного стресса, могут быть использованы уровень цинка и ДК; коррекцию терапии у больных с коморбидным течением ХОБЛ и ХСН целесообразно проводить с учетом установленных прогностических уровней биомаркеров.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Определение уровней показателей ПОЛ (ДК и ОШ) и антиоксидантной системы защиты (индексы I_{max}, S) позволяет оценить активность патологического процесса, степень его прогрессирования и выработать

правильную тактику ведения больного с учетом интенсивности окислительного стресса.

2. Целесообразно развитие образовательных программ для пациентов с ХОБЛ и ХСН с целью осознания роли пациента в сохранении своего здоровья и повышения приверженности к назначенной терапии на ранних стадиях течения болезни, что позволит улучшить качество жизни и прогноз у данных больных.

3. У пациентов с коморбидным течением ХОБЛ и ХСН с целью оценки риска неблагоприятных исходов необходимо осуществлять контроль за уровнем биомаркеров не реже, чем 1 раз в 6 месяцев: для оценки прогноза ХСН - NT-proBNP и/или ST2, для оценки прогноза ХОБЛ - SPD.

4. В качестве неспецифических маркеров прогноза, отражающих степень оксидативного стресса, у пациентов с коморбидным течением ХОБЛ и ХСН могут быть использованы уровень цинка и уровень ДК.

5. Коррекцию терапии ХСН у больных с коморбидным течением ХОБЛ и ХСН целесообразно проводить при уровне биомаркера ST2 больше 830 пг/мл и/или уровне NT-proBNP больше 460 пг/мл. Целесообразно рассмотреть вопрос о смене терапии и включении препаратов группы антагонистов минералокортикоидных рецепторов в терапию ХСН, при дальнейшем росте уровня биомаркеров - препаратов ингибиторов рецепторов ангиотензина-неприлизина.

6. Коррекцию терапии ХОБЛ у больных с коморбидным течением ХОБЛ и ХСН целесообразно проводить при уровне SPD больше 5,20 нг/мл.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Перспективами дальнейшей разработки темы являются контроль за эффективностью терапии и усовершенствованием подходов по лечению больных с коморбидным течением ХОБЛ и ХСН с использованием биомаркеров, показателей свободно-радикального окисления и перекисного окисления липидов. Персонализированный подход к терапии позволит обеспечить стабильное течение заболеваний, улучшить прогноз и качество жизни коморбидных больных.

Список научных работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Особенности коморбидного течения хронической обструктивной болезни легких и хронической сердечной недостаточности и их влияние на качество жизни пациентов / А.И. Халецкая, А.Н. Кузнецов, Е.В. Щербинина, И.В. Фомин // Медицинский альманах. – 2017. - № 3 (48). – С. 206 - 210.

2. Халецкая, А.И. Оценка качества жизни коморбидного больного: хроническая обструктивная болезнь легких и хроническая сердечная недостаточность / А.И. Халецкая, А.Н. Кузнецов // Здоровье и образование в XXI веке. - 2017. – Т. 19, № 10. - С.98-102.

3. Халецкая, А.И. Сравнительная характеристика качества жизни и функциональных параметров дыхательной системы у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на фоне хронической сердечной недостаточности / А.И. Халецкая, А.Н. Кузнецов // Сборник тезисов «IV Съезд терапевтов Республики Татарстан». - Казань, 2017. - С. 67.

4. Халецкая, А.И. Качество жизни и уровень приверженности к терапии у коморбидных больных с хронической обструктивной болезнью легких и хронической сердечной недостаточностью / А.И. Халецкая // Здоровье и образование в XXI веке. - 2018. - Т. 20, № 3. - С.61-65.

5. Халецкая, А.И. Оценка функции внешнего дыхания у коморбидных больных с хронической обструктивной болезнью легких и хронической сердечной недостаточностью / А.И. Халецкая, А.Н. Кузнецов // Материалы II Всероссийской научно-практической конференции Российского кардиологического общества «Нижегородская зима», Кардиологического форума «Практическая кардиология: достижения и перспективы». – Нижний Новгород, 2018. – С. 69-70.

6. Халецкая, А.И. Значение перфузионного индекса в оценке толерантности к физической нагрузке у коморбидных больных с хронической обструктивной болезнью легких и хронической сердечной недостаточностью / А.И. Халецкая, А.Н. Кузнецов, Л.А. Щегольков // Инновационные внедрения в области медицины и фармакологии. Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции. - Москва, 2018. - С. 20-22.

7. Халецкая, А.И. Состояние окислительного стресса у коморбидных больных с хронической обструктивной болезнью легких и хронической сердечной недостаточностью / А.И. Халецкая, Д.А. Леонова, А.В. Бобкова // Сборник тезисов научной сессии молодых ученых и студентов «Медицинские этюды». – Нижний Новгород, 2018. - С. 103-104.

8. Сравнительная характеристика состояния перекисного окисления липидов и уровня цинка у больных с изолированным и сочетанным течением хронической обструктивной болезни легких и хронической сердечной недостаточности / А.И. Халецкая, А.Н. Кузнецов, К.Н. Конторщикова, Д.А. Леонова // Медицинский альманах. – 2018. - № 5 (56). – С. 225-230.

9. Диагностическое значение сердечных биомаркеров у больных с сочетанным течением ХОБЛ и ХСН / А.И. Халецкая, А.Н. Кузнецов, О.В. Халецкая [и др.] // Сборник трудов конгресса «XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания». - Москва, 2018. - С. 11.

10. Кардиальные биомаркеры у больных с изолированным и сочетанным течением хронической обструктивной болезни легких и хронической сердечной недостаточности / А.И. Халецкая, А.Н. Кузнецов, Е.В. Большова [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2018 – Т.10, № 4. – С. 130 - 137.

Перечень условных сокращений

ДАД – диастолическое артериальное давление	ФВД - функция внешнего дыхания
ДК - диеновые конъюгаты	ФЖЕЛ - форсированная жизненная емкость легких
ЖЕЛ - жизненная емкость легких	ФК - функциональный класс
ИКЧ – индекс курящего человека	ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких
Индекс I _{max} – максимальная интенсивность свечения	ХСН - хроническая сердечная недостаточность
Индекс S – светосумма свечения за 30 секунд	ЧД – частота дыхания
ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка	ЧСС – частота сердечных сокращений
ЛЖ КДР – левого желудочка конечный диастолический размер	ШОКС - Шкала оценки клинического состояния
ЛЖ КСР – левого желудочка конечный систолический размер	Эхо-КГ – эхокардиография
ЛП – левое предсердие	6МТХ - 6-минутный тест ходьбы
МЖП – межжелудочковая перегородка	CAT - The COPD Assessment Test
МОС – мгновенная объемная скорость	CCQ - Clinical COPD Questionnaire
ОФВ ₁ - объем форсированного выдоха за 1 секунду	IL-8 - интерлейкин-8
ОШ - основания Шиффа	MLHFQ - The Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire
ПЖ ПЗР – правого желудочка передне-задний размер	NP - натрийуретические пептиды
ПИ - перфузионный индекс	NT-proBNP - N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида В типа
ПОЛ - перекисное окисление липидов	SPD - сурфактант-ассоциированный белок D
ПОС – пиковая объемная скорость	SpO ₂ - сатурация крови кислородом
САД – систолическое артериальное давление	ST2 - биомаркер интерлейкина-1 рецептор-подобный белок 1 (IL1RL1)
СРО - свободно-радикальное окисление	
ТК – триеновые конъюгаты	
ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка	