МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Харківський національний медичний університет

Петленко Валерія Станіславівна

На правах рукопису

УДК:

Магістерська робота

ГЕНДЕРНІ ОСОБЛИВОСТІ У РІЗНИХ ФЕНОТИПІВ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

Освітня кваліфікаційна робота на здобуття звання магістр за спеціальністю "Сестринська справа"

Науковий керівник :
доцент кафедри пропедевтики
внутрішньої медицини №2 та медсестринства,
к.мед.наук. Красовська К. О.

Харків– 2021

ЗМІСТ

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ 3

Вступ 4

Розділ І. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ 8

1.1. Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) 8

1.2. Гендерні особливості у різних фенотипів хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) 12

1.3. Сучасні методи дослідження хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) . легень 21

Розділ ІІ. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ 25

2.1.Клінічні дослідження 25

2.2. Методи досліджень 25

2.3. Методи статистичної оцінки результатів дослідження 26

Розділ ІІІ.РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ 27

3.1. Загальна характеристика хворих 27

Розділ IV. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ 50

4.1.Аналіз даних дослідження .....**Error! Bookmark not defined.**

ВИСНОВКИ .....**Error! Bookmark not defined.**

ПЕРЕЛІК ЛІТЕРАТУРИ .....**Error! Bookmark not defined.**

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ – артеріальна гіпертензія

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров’я

ГЕРХ – гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (гастроезофагеальний рефлюкс)

ГРЗ – гостре респіраторне захворювання

ДО – дихальний об’єм

ЕКГ – електрокардіограма

ЖЕЛ – життєва ємність легень

ЗЕЛ – загальна ємність легень

ЗОЛ – залишковий об’єм легень

ІПЛ – індекс паління людини

ІХС – ішемічна хвороба серця

КТ – комп’ютерна томографія

мМДК – модифікована шкала задишки Медичного дослідницького консиліуму

МОШ – максимальна об’ємна швидкість

$ОФВ_1$ – об’єм форсованого видиху

ПЗЯЖ – показник здорової якості життя

ПОШ – пікова об’ємна швидкість

$РО_{вд}$ – резервний об’єм вдиху

$РО_{вид}$ – резервний об’єм видиху

СОШ – середня об’ємна швидкість

ТОХ – Тест оцінки ХОЗЛ

$Ф_{ЖЕЛ}$ – Різниця між обсягами повітря в легенях в точках початку і кінця маневру форсованого видиху.

$Ф_{ЗЄЛ}$ – функціональна залишкова ємність легень

ХОЗЛ – Хронічне обструктивне захворювання легень

ЦД – цукровий діабет

Вступ

Хронічна обструктивна хвороба легень (ХОЗЛ) є одним з найбільш поширених захворювань і однією з провідних причин смерті в усьому світі [7]. Як відомо, ХОЗЛ – це хронічне запальне захворювання, що виникає під впливом різних факторів ризику, головним з яких є тютюнопаління, і протікає з переважним ураженням дистальних відділів дихальних шляхів, і паренхіми легенів і з формуванням емфіземи. Вона характеризується частково оборотним або, з плином часу, незворотним обмеженням швидкості повітряного потоку, індукованим запальною реакцією, і проявляється кашлем, продукцією мокротиння та дедалі більшої задишкою. ХОЗЛ розвивається у схильних осіб і відрізняється неухильним прогресуванням, в результаті чого розвивається хронічна дихальна недостатність [2].

Хоча захворювання в першу чергу вражає легені, для нього характерні і значущі системні прояви [27]. В їх основі лежать різноманітні механізми, поки недостатньо вивчені. Серед причин розвитку системних проявів, крім гіпоксемії, паління, малорухливого способу життя, важливе місце займає системне запалення, яке долучає у процес різні органи і системи. До основних позалегеневих проявів ХОЗЛ відносяться зниження поживного статусу, дисфункція скелетних м’язів, остеопороз, анемія, серцево-судинні ефекти, а також нервово-психічні розлади, що проявляються порушеннями пам’яті і сну, депресією, виникненням страхів.

Як і дослідники серцево-судинної патології, наукове співтовариство, що займається вивченням хвороб органів дихання, останнім часом все більше уваги приділяє впливу статі пацієнта на діагностику і лікування ХОЗЛ.

Використовуваний в іноземній медичній літературі термін “рід” (gender) і той, що застосовується у вітчизняній – “стать” (sex) НЕ є тотожними. Поняття “стать” може бути застосовано до первинних і вторинних статевих ознак чоловіків і жінок, але часто використовується, щоб охопити всі анатомічні та фізіологічні особливості, які можуть у них відрізнятися. Рід являє собою результат соціальних, екологічних, культурних та фізіологічних ознак, які

можна назвати чоловічими, тобто “маскулінніми” і жіночими, тобто “фемінінними” і які дозволяють людині ідентифікувати себе як чоловіка або жінку [33]. Надалі мова піде про гендерні відмінності, хоча треба розуміти, що в основі багатьох з них можуть лежати генетичні і біологічні особливості роду людини.

Хронічна обструктивна хвороба легень (ХОЗЛ) як і раніше залишається серйозною проблемою для вітчизняного і світового охорони здоров’я через широку поширеність, скорочення тривалості і якості життя, значного економічного збитку, який виникає через тимчасову та постійну втрати працездатності найбільш активної частини населення. За прогнозами Всесвітньої організації охорони здоров’я, до 2030 р. ХОЗЛ може стати третьою за значимістю у всьому світі причиною смерті. [1]

Актуальність теми

Тема є актуальною, оскільки в останній час така патологія, як ХОЗЛ має тенденцію “молодшати”, до того ж вона за смертністю стоїть поряд із хворобами серцево-судинної системи та цукровим діабетом. Окремо варто зазначити, що ХОЗЛ однаковою мірою стосується як представників серед жінок, так і представників серед чоловіків.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Магістерська робота є частиною наукових досліджень кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №2 та медсестринства.

Мета і завдання дослідження

1. Дослідити гендерні особливості у різних фенотипів ХОЗЛ у жінок та чоловіків.

2. Проаналізувати та систематизувати отримані дані під час дослідження.

3. Визначити вплив куріння на пацієнтів чоловічої та жіночої статі

4. Визначення фенотипів ХОЗЛ

Об’єкт дослідження

У вигляді об’єкту дослідження у магістерській роботі виступають пацієнти, хворі на ХОЗЛ.

Предмет дослідження

У вигляді предмету дослідження у магістерській роботі виступають гендерні особливості у різних фенотипів ХОЗЛ як у чоловіків, так і у жінок.

Методи дослідження

У даній магістерській роботі використовувалися наступні методи дослідження: логічний аналіз ,опитування ,методи групування, порівняння та узагальнення , клінічні дослідження , аналіз історій хвороби пацієнтів з позалікарняною хронічної обструкцією захворювання легень , статистичні дослідження – для систематизації , обробки і трактування отриманих даних.

Наукова новизна отриманих результатів

Полягає в узагальненні результатів, щодо гендерних особливостей у різних фенотипів ХОЗЛ із метою у подальшому застосуванні отриманих знань для надання кваліфікованої медичної допомоги.

Практична значущість отриманих результатів

Застосування результатів щодо гендерних особливостей у різних фенотипів ХОЗЛ дозволить у подальшому надавати найбільш кваліфіковану медичну допомогу із урахуванням особливостей пацієнтів.

Положення, що виносяться на захист

Основні положення, що виносяться на захист, містяться у розділі “Висновки”

Власний внесок магістра

Магістерська робота є самостійним науковим дослідженням. Автором було проведено підбір та аналіз літератури, вивчення методик збору матеріалу, дослідження хворих, написання всіх розділів роботи та публікацій, статистичну обробку та аналіз та систематизацію закономірностей щодо гендерних особливостей у різних фенотипів ХОЗЛ та вплив таких чинників як надмірна вага та тютюнопаління.

Апробація результатів дослідження

Отримані дані дослідження були апробовані на об'єднаному засіданні кафедри внутрішньої медицини №2 та медсестринства Харківського національного медичного університету.

Публікації за темою роботи

Результати магістерської роботи опубліковані в матеріалах конференції «Вітчизняна та світова медицина в умовах сучасності» в тезах « Гендерні особливості у пацієнтів з ХОЗЛ».

Обсяг і структура магістерської роботи

Науково-кваліфікаційна робота виконана на 65 сторінках машинописного тексту. Складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, клінічної характеристики хворих, результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, переліку літератури. Робота ілюстрована 24 малюнками та 7 таблицями. Перелік літератури включає 80 джерел, з яких 40 джерел вітчизняних авторів та 40 джерел закордонних авторів.

Розділ І. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ)

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є важливою проблемою охорони здоров'я на сьогоднішній день в медико-соціальному та економічному плані, воно є однією з основних причин захворюванності та смертності по всьому світу; люди страждають від цього захворювання роками, і передчасно вмирають від нього або від його ускладнень. У всьому світі спостерігається прискорене зростання ХОЗЛ внаслідок тривалого впливу чинників ризику і старіння населення.

ХОЗЛ — це хворобливий стан, що характеризується стійким обмеженням прохідності дихальних шляхів. Обмеження повітряного потоку зазвичай прогресує і пов’язане з незвичайною відповіддю легень запального характеру на шкідливі частки або гази.

Виявляють такі морфологічні зміни при ХОЗЛ [**Error! Reference source not found.**,**Error! Reference source not found.**,**Error! Reference source not found.**].

Центральні дихальні шляхи (бронхи, бронхіоли)

1. Гіперсекреція слизу, дисфункція епітелію; збільшення кількості гладеньких м'язів та сполучної тканини бронхів, дегенерація хрящової тканини бронхіальної стінки.

2. Зміни в центральних дихальних шляхах спричиняють симптоми хронічного кашлю та виділення мокроти.

3. Зміни в центральних дихальних шляхах можуть існувати окремо, або в поєднанні зі змінами в периферичних дихальних шляхах та в паренхімі легень.

Периферичні дихальні шляхи (малі бронхи і бронхіоли)

1. Прискорене падіння функції легень.

2. Гіперсекреція слизу, набряк. слизової дихальних шляхів; мукоциліарна

дисфункція; набряк слизової бронхів.

3. Найбільш характерним ураженням є звуження периферичних дихальних шляхів та утворенням рубцевої тканини, що звужує просвіт бронхів та спричиняє фіксовану бронхообструкцію.

Фактори ризику ХОЗЛ поділяються на зовнішні та внутрішні [**Error! Reference source not found.**,**Error! Reference source not found.**].

Зовнішні фактори ризику:

- довготривале тютюнопаління;
- промислові та побутові шкідливі викиди (повітряні полютанти, гази та пари хімічних сполук, продукти згорання пального);
- інфекційні (тяжкі дитячі інфекції, респіраторні інфекції);
- низький соціальний та економічний рівень життя (скупченість населення, шкідливі звички тощо).

Внутрішні фактори ризику:

- генетично зумовлені (спадковий дефіцит α1-антитрипсину);
- аномалії розвитку легень;
- гіперреактивність бронхів.

ХОЗЛ є мультифакторним захворюванням [**Error! Reference source not found.**]. Провідним розвитку ХОЗЛ залишається тютюнопаління та складає майже 50% випадків ХОЗЛ у розвинених країнах, при цьому у нерозвинених країнах, наприклад, в Індії 30-50% випадків ХОЗЛ зареєстровано у некурців [**Error! Reference source not found.**]. Використання біоорганічних мас в якості основного джерела енергії для приготування їжі, опалення та інших побутових потреб, призводить до виділення в атмосферне повітря й в повітря у погано вентильованих приміщеннях газів SO2, CO.

Ожиріння має тісний взаємозв’язок зі зниженням легеневої функції і розвитком ХОЗЛ [53,55].

Зменшення маси тіла і респіраторна кахексія мають певне значення у розвитку ХОЗЛ. Встановлено, що недоношеність або порушення харчування в ранній неонатальний період зумовлені затримкою «дозрівання» легень, що

проявляється накопиченням еластину, розширенням альвеол та стоншенням їх стінок [**Error! Reference source not found.**,**Error! Reference source not found.**].

Найбільш характерними фізикальними ознаками у хворого на ХОЗЛ з тяжким перебігом є центральний ціаноз, синюшність слизових; велика діжкоподібна грудна клітка, сплощення куполів діафрагми, при аускультації - послаблення дихальних шумів, свистячі хрипи при спокійному диханні, потріскування на вдосі; серцеві шуми найкраще вислуховуються в ділянці мечоподібного відростка [**Error! Reference source not found.**,45].

Згідно з комплексною оцінкою пацієнти ХОЗЛ поділяються на 4 групи - A, B, C і D. В (табл.1.1.) основу поділу покладено наявність і вираженість симптомів, ризики, пов'язані зі ступенем вираженості вентиляційних порушень (Виражена бронхообструкція - ОФВ1 менше 50% від належних - асоціюється з високим ризиком несприятливих подій в майбутньому) і кількістю загострень в анамнезі (2 і більше загострень ХОЗЛ за останні 12 місяців також асоціюються з високим ризиком несприятливих подій)

Таблиця 1.1

Класифікація ХОЗЛ залежно від ризику розвитку несприятливих подій

<table>
<tr><td colspan="6">Оцінюючи ризик, необхідно вибирати найвищий ризик несприятливих подій, виходячи зі спірометричної класифікації або анамнезу загострень</td></tr>
<tr><td rowspan="4">Ризик GOLD: класифікація обмеження прохідності дихальних шляхів, що ґрунтується на ОФВ1</td><td>4</td><td rowspan="2">C</td><td rowspan="2">D</td><td>≥2</td><td rowspan="4">Ризик Анамнез загострень за попередній рік</td></tr>
<tr><td>3</td></tr>
<tr><td>2</td><td rowspan="2">A</td><td rowspan="2">B</td><td>1</td></tr>
<tr><td>1</td><td>0</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>мМКД <2</td><td>мМКД ≥2</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>ТОХ <10</td><td>ТОХ ≥2</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td colspan="2">Симптоми</td><td></td><td></td></tr>
</table>

- Характеристика вказаних груп хворих:

1. Хворі групи А — низький ризик несприятливих подій, мало симптомів.
2. Хворі групи В — низький ризик несприятливих подій, багато

симптомів.

3. Хворі групи C — високий ризик несприятливих подій, мало симптомів.

4. Хворі групи D — високий ризик несприятливих подій, багато симптомів.

Практика окремого виділення ХОЗЛ у медичній статистиці є загальноприйнятою у Європі й світі [**Error! Reference source not found.**]. Клінічні прояви ХОЗЛ обумовлені взаємодією складного спектра патологічних легеневих і системних ефектів. Тому, наявність хоча б однієї з нижче наведених основних ознак у будь-якої особи віком <40 років дозволяє припустити діагноз ХОЗЛ:

- задишка,
- хронічний кашель,
- хронічне виділення мокротиння (будь-який характер хронічного виділення мокроти може вказувати на ХОЗЛ),
- наявність в анамнезі впливу чинників ризику
- сімейна історія ХОЗЛ [**Error! Reference source not found.**,71].

Фенотипу ХОЗЛ відводиться надзвичайно важлива роль. З його допомогою відкривається можливість класифікувати пацієнтів с ХОЗЛ за різними терапевтичними та прогностичними підгрупами, поліпшити наше розуміння процесу тестування хвороб. Можливо, завдяки більш детальному фенотипуванню може бути сформоване представлення про ХОЗЛ як про заболевання , що об'єднує більшість синдромів.

При обстеженні ХОЗЛ якщо хвороба вже далеко попереду виділяють 2 типи клінічної картини захворювання: емфізематозний і бронхітичний [52,65,67].

Емфізематозну форму ХОЗЛ пов’язують переважно з панацинарною емфіземою. Таких хворих образно називають “рожеві пихкачі”, оскільки для подолання передчасно наступаючого експіраторного колапсу бронхів видих проводиться через складені в трубочку губи і супроводжується своєрідним пихтінням. У клінічній картині переважає задишка в спокої внаслідок

зменшення поверхні легенів для дифузії газів [80]. Такі хворі зазвичай худі, кашель у них частіше сухий або з невеликою кількістю густого і в'язкого мокротиння. Колір обличчя стає рожевим, оскільки достатня оксигенація крові підтримується максимально можливим збільшенням вентиляції. Межа вентиляції досягається вже в стані спокою, і такі хворі дуже погано переносять фізичне навантаження. Легенева гіпертензія помірно виражена, оскільки редукція артеріального русла, викликана атрофією міжальвеолярних перегородок, не досягає значних величин. Таким чином, емфізематозний тип ХОЗЛ характеризується переважним розвитком дихальної недостатності.

При бронхітичній формі ХОЗЛ спостерігається постійна гіперсекреція, що викликає збільшення опору на вдиху і на видиху, що сприяє суттєвому порушенню вентиляції. У свою чергу різке зменшення вентиляції призводить до значного зменшення вмісту в альвеолах кисню. Це і обумовлює характерний синій відтінок дифузного ціанозу у хворих даної категорії. Такі хворі гладкі, в клінічній картині переважає кашель з рясним виділенням мокроти. Дифузний пневмосклероз і облітерація просвіту кровоносних судин, значна гіпоксемія, еритроцитоз, стійка легенева гіпертензія ведуть до швидкого розвитку легеневого серця і його декомпенсації [71]. Найчастіше наведені типи поєднуються в одного і того ж хворого, проте нерідко можна відзначити переважання емфізематозного або бронхітичного компонентів.

1.2 Гендерні особливості у різних фенотипів хронічного обстуктивного захворювання легень (ХОЗЛ)

До недавнього часу більшість лікарів типовим пацієнтом з ХОЗЛ вважали похилого чоловіка, який страждає кашлем і задишкою після довгих років тютюнопаління, та регулярно переносить сезонні загострення бронхіту. Однак клінічна практика останніх років показує, що контингент поповнили жінки середнього віку, що палять, а в ряді країн, таких як Китай, Індонезія, Південна

Азія, – і жінки, що не палять, які контактують з органічним паливом і продуктами його згорання.

У відповідності зі сформованим стереотипом, коли на прийом до терапевта або пульмонолога приходить чоловік, що палить, із респіраторними симптомами, в першу чергу виникає думка про ХОЗЛ, в той час як при консультації жінки зі значним стажем паління і скаргами на стан органів дихання наявність цього захворювання, на жаль, підозрюють не відразу [17,18].

Поширеність, захворюваність і смертність від ХОЗЛ у всіх країнах недооцінюється. Хоча поширеність є одним з основних показників епідеміології, проблеми ХОЗЛ в цій області були вирішені далеко не повністю [61].

Історично поширеність ХОЗЛ була значно вище серед чоловіків, в порівнянні з жінками. Це можна пояснити різною експозицією факторів ризику, зокрема тютюнопалінням. Разом з тим в даний час відзначається зростання захворюваності серед жінок, котра має декілька причин.

За даними досліджень, проведених в США, з 1982 по 1996 рр. захворюваність на хронічний бронхіт зросла як серед чоловіків, так і серед жінок. Серед жінок поширеність збільшилась на 65%, а за той же період серед чоловіків – тільки на 50% [17].

Схожа епідеміологічна ситуація склалася у Великобританії. З 1990 по 1997 рр. поширеність ХОЗЛ зросла на 25% серед чоловіків і на 69% серед жінок [18]. Кожен рік кількість нових випадків ХОЗЛ серед осіб жіночої статі зростає приблизно в 3 рази, ніж серед чоловіків. За прогнозами фахівців поширеність ХОЗЛ за 20 років (з 1994 до 2015 років.) серед чоловіків збільшиться на 43%, а серед жінок – на 142% [19].

Одним із важливих чинників розвитку ХОЗЛ залишається тютюнопаління. Більшість дослідників вважають , що жінки більш схильні до розвитку ХОЗЛ через особливості метаболізму тютюнового диму. В основі можуть бути кілька біологічних механізмів: збільшення осадження токсичних речовин в легеневій тканини у жінок, погіршення кліренсу і посилення

відповідної реакції на токсичні речовини. Сила відповідної реакції може бути обумовлена трансформацією ксенобіотиків в більш токсичні метаболіти або зниженням їх кон'югації і екскреції. Було показано, що у жінок, що палять, на відміну від чоловіків, в легеневій тканини експресується більша кількість цитохрому Р450, що є медіатором в окисненні ксенобіотиків [23,25].

Відомо, що регуляторами експресії і активності цитохрому Р450 є статеві гормони. Так, стимуляція естрогенових рецепторів в легеневій тканини призводить до посилення продукції цього ферменту і метаболізму тютюнового диму, в ході якого синтезуються оксиданти. У зв'язку з тим, що естрогени не впливають на експресію та активність ферментів, які беруть участь в детоксикації ксенобіотиків (глутатіон), оксидативний стрес, що призводить до пошкоджень легеневої тканини, більше виражений у жінок, що палять, ніж у чоловіків. Цим гормональним впливом можна пояснити посилений метаболізм нікотину і інших речовин, що містяться в тютюновому димі у жінок [20].

Боротьба з тютюнопалінням як основним фактором ризику розвитку ХОЗЛ належить до найважливіших завдань. Припинення паління є єдиним найбільш ефективним і економічно обґрунтованим способом, що дозволяє не тільки скоротити ризик розвитку захворювання, але і запобігти його прогресування [2,8]. До теперішнього часу доведеною ефективністю володіють тільки 2 методи – нікотинозамісна терапія і консультування хворого лікарями і середнім медперсоналом (бесіди). Аналіз 2 поздовжніх досліджень показав, що відмова від куріння призводить до 50% зниження хронічного кашлю, виділення мокротиння та нападів задишки. Як у чоловіків, так і у жінок вживання більшої кількості цигарок на добу і початок паління в ранні роки збільшує ризик збереження цих симптомів протягом ще декількох років після припинення паління [10].

Проспективне рандомінізоване багатоцентрове дослідження здоров'я легенів LHS показало, що відмова від тютюнопаління при наявності ранніх симптомів бронхіальної обструкції і знижених експіраторних потоках веде до припинення падіння $ОФВ_1$ [11]. В кінці 1-го року в групі пацієнтів, отримували

нікотинову терапію з використанням нікотиновмісної жувальної гумки, $ОФВ_1$ збільшувався (в середньому на 47 мл, або 2% долж.), в той час як в контрольній групі він продовжував падати.

Варто зазначити, що у жінок, які страждають ХОЗЛ і тих, хто кинув палити, за 1-й рік досягнуто поліпшення $ОФВ_1$, в 2,3 рази перевищує таке у чоловіків (3,7% долж. проти 1,6% долж. відповідно). Однак при продовженні тютюнопаління щорічне падіння $ОФВ_1$ виявилося достовірно більше у жінок порівняно з чоловіками [12]. Незважаючи на відоме хворим значення відмови від паління, частка пацієнтів обох статей, які припинили курити, залишається невеликою. Більш того, серед жінок цей відсоток ще нижче [13-15].

Причин щодо цього багато, але до кінця вони так і не з'ясовані. До фізіологічних факторів, що призводять жінок рідше відмовлятися від паління, відносять змінену чутливість і толерантність до нікотину, що веде до меншої ефективності нікотинозамісної терапії, а також більш виражені, ніж у чоловіків курців, симптоми відміни і негативний вплив менструального циклу на спроби відмови від паління [16].

Щодо ожиріння, то це – залишається важливою проблемою сьогодення, яке стало глобальним тягарем серед проблем здоров'я, що ускладнює перебіг кардіоваскулярних, ендокринних та бронхолегеневих патологій. Низький індекс маси тіла (ІМТ) розглядався як незалежний фактор ризику смертності у пацієнтів з ХОЗЛ, проте, кілька суперечливих досліджень свідчили про значне погіршення респіраторних симптомів, обмеження фізичної активності, зниження якості життя при поєднанні ХОЗЛ з ожирінням.

На сьогодні чітко не визначений негативний чи позитивний вплив ожиріння на тяжкість ХОЗЛ, що може бути пов'язано з відмінностями в методології досліджень, виборі когортних груп, методології статистичного аналізу та потребує подальших досліджень для отримання остаточних відповідей [64,68,70].

Фенотип ХОЗЛ з ожирінням розвивається за рахунок хронічного запалення низької інтенсивності, за рахунок наявності в жировій тканині

гормонів, нейромедіаторів, адипоцитокінів, та протизапальних інтерлейкінів, що сприяють в умовах хронічної гіпоксії прогресуванню ХОЗЛ, легеневої недостатності [76,78,80].

Ожиріння виявляє прямий вплив на фізіологію дихання за рахунок збільшення резистентності грудної клітки, обмеженням екскурсії діафрагми, дисфункції скоротливої здатності дихальних м'язів. Із підвищенням маси тіла понад норму у хворих на ХОЗЛ знижуються показники $Ф_{ЖЄЛ}$, $ОФВ_1$ та їх співвідношення порівняно з відповідними показниками у пацієнтів з нормальною масою тіла. Індекс маси тіла у хворих на ХОЗЛ асоціювався із ступенем бронхіальної обструкції, а важка бронхіальна обструкція, як і важкий ступінь рестриктивних змін, істотно частіше зустрічались у пацієнтів з ожирінням.

Одним із механізмів порушення ФЗД у хворих на ХОЗЛ з супутнім ожирінням є гіперінфляція легень внаслідок бронхообструктивного синдрому, який характерний для пацієнтів на ХОЗЛ, що сприяє збільшенню залишкового об'єму. Пацієнти, що страждають ожирінням, постійно мають зменшений обсяг резервного видиху, який пропорційний ступеню ожиріння [20, 21, с. 104 – 116, 45]. Загальний функціональний обсяг легень, зазвичай, залишається в межах нормальних значень, хоча в деяких дослідженнях встановлено його зменшення у хворих з тяжким ожирінням (ІМТ > 45 кг/м^2). Ожиріння пов'язане з невеликим зниженням $ОФВ_1$ і $Ф_{ЖЄЛ}$ та їх співвідношенням. В порівнянні з пацієнтами з нормальною масою тіла у хворих на ХОЗЛ з супутнім ожирінням знижені показники залишкового та загального об'ємів видиху [14]. Ожиріння при ХОЗЛ, можливо, позитивно впливає в стані спокою пацієнтів, і, як наслідок, навіть при незначному фізичному навантаженні, функціональні показники дихання залишаються в межах норми. Підвищене метаболічне навантаження, викликане ожирінням, компенсується підвищеною вентиляційною ефективністю (тобто нижчим вентиляційним еквівалентом CO_2) у цих пацієнтів [22, 23, 24, с. 1084 – 1106] .

Серед поведінкових і психологічних причин виділяють побоювання

збільшення у вазі, слабку підтримку оточуючих і більш , ніж у чоловіків, спокуса покурити з друзями, підвищену дисфорію і розвиток депресії при відмові від паління. Всі ці фактори в сукупності призводять до того, що жінкам важче тривалий час утримуватися від тютюну, ніж чоловікам.

Збільшення у вазі – це одне з найпоширеніших наслідків при відмові від паління. У дослідженні LHS показано, що в 1-й рік після припинення паління жінки набирають вагу в середньому 5,2 кг, в той час як чоловіки – 4,9 кг. А до кінця періоду спостереження 19,1% жінок і 7,6% чоловіків важать як мінімум на 20% більше, ніж на початку [25]. Згодом вплив на показники легеневої функції кожного набраного кілограма після відмови від паління більш виражено у чоловіків, ніж у жінок (за 5 років падіння $ОФВ_1$ – на 11,1 мл / кг проти 5,6 мл / кг, падіння ЖЕЛ – на 17,4 мл / кг проти 10,6 мл / кг у чоловіків і жінок відповідно) [26]. Однак порівняно з позитивним впливом на легеневу функцію прибавка в вазі після припинення паління не така велика.

Також були проведені дослідження щодо виявлення гендерних відмінностей у симптомах ХОЗЛ. Дані питання вивчали такі дослідники, як J.P.de Torres, L.Watson, F.Di Marco, R.K.Cydulka, A.G.Gift, C.E.Shepard та інші.

Таблиця 1.2

Таблиця 2.3. Гендерні відмінності симптомів ХОЗЛ

Симптоми	Дослідження	Дизайн та проект дослідження	Гендерні відмінності симптоматики
Задишка	J.P.de Torres	Перехресне: 53 чоловіки та жінки із ХОЗЛ, які набрані за показниками функції легень із клініки хвороб легень.	Жінки із ХОЗЛ повідомляють про задишку (за шкалою mMRC), частіше ніж чоловіки. Похибка складає 0,003

Продовження табиці 1.2

	L.Watson	Перехресне: телефонне опитування населення методом випадкової вибірки; самозвіт згідно діагностики ХОЗЛ	Жінки із ХОЗЛ повідомляють про тяжку задишку (за шкалою MRC), частіше ніж чоловіки. Похибка менш ніж 0,05
	F.Di Marco	Метод випадок-контроль; поширення симптомів у хворих на ХОЗЛ, які відвідують клініку хвороб легень, порівняно із пацієнтами без ХОЗЛ	Жінки із ХОЗЛ повідомляють про задишку (за шкалою MRC), частіше ніж чоловіки. Похибка складає 0,003
Хронічний кашель	L.Watson	Тривале рандомінізоване клінічне дослідження застосування будесоніду, гілка – плацебо	Більш висока вірогідність поширеності “розбуджених приступів кашлю” (похибка менш ніж 0,001) та “хронічного кашлю взимку” (Похибка складає 0,03) серед жінок порівняно із чоловіками
Виділення мокротиння	R.K.Cydulka	Вторинний аналіз проспективної когорти пацієнтів, які поступають у відділення швидкої медичної допомоги із раптовим загостренням ХОЗЛ	Чоловіки частіше ніж жінки, повідомляють про кашель на протязі великої кількості днів, похибка складає

			0,02

Продовження табиці 1.2

	L.Watson	Перехресне: телефонне опитування населення методом випадкової вибірки; самозвіт згідно діагностики ХОЗЛ	Чоловіки та жінки у рівній мірі однаково часто повідомляють про мокротиння.
Депресія	F.Di Marco	Метод випадок-контроль; поширення симптомів у хворих на ХОЗЛ, які відвідують клініку хвороб легень, порівняно із пацієнтами без ХОЗЛ	Висока вірогідність депресії порівняно із контрольною групою; у жінок вищий рівень депресії та гірша якість життя, порівняно із симптомами серед чоловіків.
Неспокій та втома	F.Di Marco	Метод випадок-контроль; поширення симптомів у хворих на ХОЗЛ, які відвідують клініку хвороб легень, порівняно із пацієнтами без ХОЗЛ	Висока вірогідність неспокою та втоми порівняно із контрольною групою; у жінок рівень неспокою вище, порівняно із чоловіками.
	A.G.Gift, C.E.Shepard	Перехресне; дослідження пацієнтів, що відвідують клініку хвороб ХОЗЛ	Психологічні симптоми схожі у пацієнтів обох гендерних статей, окрім рівня неспокою, який у жінок вищий ніж у чоловіків. Жінки також повідомляють

			про більш виражену втомливість.

Варто зазначити, що жінки, які страждають на ХОЗЛ, з тим самим ступенем бронхіальної обструкції, що і у чоловіків, частіше повідомляють про задишку , однак рідше повідомляють про виділення мокротиння. [21, 27, 28, 29]. Крім того, жінки з ХОЗЛ частіше відчувають депресію, неспокій, та втому порівняно з чоловіками, навіть після порівняння показників функції легень [30, 31]. Дані щодо гендерних відмінностей пов'язаного зі здоров'ям якості життя (ПЗЯЖ) виявилися менш послідовні. В одних дослідженнях ПЗЯЖ було гірше у жінок , в інших – протягом тривалого часу сильніше знижувався у чоловіків , або гендерні відмінності ПЗЯЖ взагалі були відсутні [28, 32, 33,34].

Було описано 2 основні фенотипи захворювання: емфізематозний та бронхітичний. Спираючись на дані Національного випробування з лікування емфіземи NETT, зібравшого більш ніж 1500 хворих, спрямованих на хірургічну операцію резекції обсягу легень, F.J.Martinez та інші прийшли до висновку, що серед жінок переважає другий фенотипічний варіант ХОЗЛ [35].

У ході аналізу комп'ютерних томограм грудної клітини і гістологічного дослідження тканини легені виявлено, що у жінок, які страждають на ХОЗЛ важкого перебігу, анатомічно менші просвіти дихальних шляхів поєднуються з непропорційно більш вираженим потовщенням стінок дрібних бронхів, порівняно із чоловіками. Крім того, емфізема у них менш обширна, характеризується меншим розміром отворів та меншою периферичною участю.

Тяжкість захворювання можна оцінювати не тільки за клінічними симптомами, але і по частоті госпіталізації. Показано, що ризик госпіталізації з приводу ХОЗЛ у жінок вище, ніж у чоловіків: в 1,5 рази (відносний ризик (ВР) – 1,5-2,1), по даним дослідження CCHS, і в 3,6 рази (ВР – 1,4-9,0), за даними GPS [36]. Більш складніший перебіг захворювання у жінок узгоджується з даними про більшу їхню схильність до розвитку ХОЗЛ і виникненням його в більш ранньому віці, в порівнянні з чоловіками. Однак висока лікарняна

смертність серед жінок, що страждають на ХОЗЛ, не визначена.

Розвиток ускладнень також ускладнює перебіг ХОЗЛ. Одним з найбільш поширених з них, який трапляється переважно у жінок, є остеопороз. Добре відомо, що його частка досить велика у хворих на ХОЗЛ, що приймають системні ГКС та великі дози топічних (інгаляційних) ГКС [37, 38]. Однак навіть у хворих на ХОЗЛ, що не використовували ці групи препаратів, частка розвитку остеопорозу склала ~ 50%, що вдвічі вища, ніж серед осіб тієї ж вікової категорії, але які не страждають на ХОЗЛ [39].

1.3. Сучасні методи дослідження хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ)

Незважаючи на високі цифри поширеності ХОЗЛ, за даними Європейського респіраторного товариства, тільки 25 % випадків захворювання діагностують вчасно. Значне число випадків цього захворювання не визначається на ранніх етапах і, на превеликий жаль, хворі на ХОЗЛ звертаються за медичною допомогою вже на пізніх стадіях захворювання, коли можливості терапії вкрай обмежені.

Складність своєчасної діагностики ХОЗЛ визначається і тим, що пацієнти звертаються до лікаря лише при загостренні вже наявного захворювання, що перебігає з підвищенням температури тіла, посиленням кашлю і продукції мокротиння або задишкою, що заважає роботі, при посиленні її аж до задухи. Нерідко діагностика загострення – це і момент первинного встановлення діагнозу захворювання [**Error! Reference source not found.**,**Error! Reference source not found.**].

Діагностичні помилки допускаються в основному внаслідок неповного обстеження хворих (у 90 % випадків не проводиться повного обстеження хворих на ХОЗЛ) на амбулаторному етапі, що призводить до подовження діагностичного періоду і зростання економічних збитків [**Error! Reference source not found.**,**Error! Reference source not found.**]. Низька діагностика

ХОЗЛ визначається також у пацієнтів у віці старше 60 років. Люди похилого і старечого віку хворіють на ХОЗЛ приблизно в 4–5 разів частіше, ніж молоді особи [**Error! Reference source not found.**,**Error! Reference source not found.**].

Тому важиво у процесі бесіди з хворим можна використовувати запитальник для діагностики ХОЗЛ, який наведений у табл. 1.3

Таблиця 1.3.

Запитальник для діагностики ХОЗЛ

Питальник для діагностики ХОЗЛ		
Питання	Варіант відповіді	Бал
Ваш вік	40-49 років	0
	50-59 років	4
	60-69 років	8
	70 років та більше	10
Яку кількість сигарет Ви палите щодня (якщо кинули палити, то скільки палили раніше) Скільки усього років Ви палите? Пачко / день = кількість спалених сигарет / 20 Пачко / років = пачка-день * стаж років паління	0-14 пачко / років	0
	15-24 пачко / років	2
	25-49 пачко / років	3
	50 і більше пачко / років	7
Ваша вага у кг та зріст у метрах? ІМТ = вага у кг / (зріст у $м^2$)	ІМТ < 25,4	5
	ІМТ < 25,4 – 29,7	1
	ІМТ > 29,7	0
Чи провокує у Вас погана погода кашель?	Так	3
	Ні	0
	Не залежить від погоди (немає кашлю)	0
Чи турбує Вас кашель із мокротинням поза межами застудного захворювання?	Так	3
	Ні	0
	Так	3

Чи турбує Вас кашель із мокротинням вранці після сну?	Ні	0

Продовження таблиці 1.3

Як часто у Вас виникає задишка?	Ніколи	0
	Іноді або часто	4
У Вас присутня або раніше відзначалася алергія	Так	0
	Ні	3

*Chronic Airways Diseases, A Guide for Primary Care Physicians, 2005 ν

У випадку коли сума балів склала 17 та більше – це означає високу вірогідність діагнозу ХОЗЛ, у разі, якщо сума балів менша за 16 – тоді необхідно розглянути інші захворювання зі схожим симптоматичним набором, включаючи БА та направити до спеціаліста для надання кваліфікованої медичної допомоги. [7, 9, 40].

Методи дослідження хронічного обструктивного захворювання легень:

Рентгенологічні ознаки. При рентгенологічному дослідженні - легені великого об'єму, низьке стояння діафрагми, вузька тінь серця, збільшений ретростернальний повітряний простір, іноді визначаються емфізематозні були [11,13] .

Дослідження функції зовнішнього дихання (ФЗД). Спірометрія являється обов'язковою при встановленні діагнозу ХОЗЛ, вона потрібна і для оцінки ступеню тяжкості захворювання, і для періодичного моніторингу для оцінки прогресування захворювання. Для виявлення захворювання на ранніх стадіях спірометрію бажано виконувати при скаргах на хронічний кашель та виділення мокроти навіть при відсутності задишки [17].

Спірометрія дозволяє вимірювати: максимальний об'єм повітря, що видихається при форсованому видиху від точки максимального вдоху (ФЖЄЛ); об'єм повітря, що видихається за першу секунду проведення цього маневру

(об'єм форсованого видиху за першу секунду, ОФВ1); співвідношення цих двох вимірів (ОФВ1/ФЖЄЛ); пікову об'ємну швидкість видиху ПОШвид та миттєві об'єми видиху на різних рівнях ФЖЄЛ (МОС25, 50, 75, 25-75) [28].

Отримані спірометричні показники оцінюються шляхом порівняння з належними для кожного хворого, що обраховуються з урахуванням віку, зросту, статі та раси пацієнта [**Error! Reference source not found.**]. Для пацієнтів з ХОЗЛ легкого та помірного ступеню тяжкості характерне незначне зменшення як ОФВ1 так і ФЖЄЛ. Ступінь вираженості спірометричних порушень відображує ступінь тяжкості ХОЗЛ [**Error! Reference source not found.**,**Error! Reference source not found.**].

Комп'ютерна томографія органів грудної клітки дозволяє ідентифікувати специфічний анатомічний тип емфіземи: панацинарна, центроацінарних або парасептальній, а також діагностувати бронхоектази і чітко встановити їх локалізацію.

Електрокардіограф дозволяє виявити ознаки перевантаження або гіпертрофії правих відділів серця, порушення провідності по правій ніжці пучка Хиса (часто спостерігають при ХОЗЛ).

Ехокардіографія допомагає виявити і оцінити ознаки легеневої гіпертензії, дисфункції правих (а при наявності змін - і лівих) відділів серця.

Пробу з фізичним навантаженням проводять у випадках коли вираженість задишки не відповідає ступеню зниження ОВФ1, для контролю за ефективністю проведеної терапії і відбору хворих на реабілітаційні програми. Перевагу віддають виконання крокової проби (тест з 6-хвилинною ходьбою).

Значення після прийому бронхолітика ОФВ1 < 80 % на тлі співвідношення ОФВ1/ФЖЄЛ < 70 % підтверджує наявність обмеження дихальних шляхів, що є не повністю зворотнім. Співвідношення ОФВ1/ФЖЄЛ є більш чутливим показником наявності бронхіальної обструкції, і його зменшення < 70 % вважають ранньою ознакою обмеження прохідності дихальних шляхів у пацієнтів, у яких ОФВ1 залишається нормальним (> 80 % належних). Піковий об'єм видиху (ПОШвид) застосовується для визначення

обмеження прохідності дихальних шляхів, але при ХОЗЛ кореляція між ПОШвид та ОФВ1 — низька.

Визначення ПОШвид може призвести до недооцінки ступеню бронхообструкції у цих хворих. Якщо немає можливості провести спірометричне дослідження, наявність подовження форсованого видиху більше 6 секунд є грубим, але корисним визначенням - предиктором зменшення співвідношення ОФВ1/ФЖЄЛ < 50%. У той же час значне зниження ФЖЄЛ паралельно зі зниженням ОФВ1 у випадку тяжкого перебігу ХОЗЛ дещо зменшує діагностичну цінність співвідношення ОФВ1/ФЖЄЛ. З метою диференціальної діагностики з бронхіальною астмою та для визначення персонально кращого показника ФЗД для кожного пацієнта проводиться тест для визначення зворотності бронхіальної обструкції в пробі з бронхолітиком [**Error! Reference source not found.**,**Error! Reference source not found.**].

Розділ ІІ. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1.Клінічні дослідження

Для вирішення поставлених завдань було проведено обстеження 60 пацієнтів, які палять та / або не мають зайвої ваги у віці від 42 до 72 років, в тому числі 23 чоловіки, що складає 38% від загальної кількості хворих, середній вік яких складав 53,5 ± 1,8 років і 37 жінок що складає 62%, середній вік яких складав – 55,2 ± 1,1 років. Усі хворі були обстежені на базі пульманологічного відділення , які обстежувались та лікувались з приводу захворювання на ХОЗЛ. Діагноз ХОЗЛ був встановлений на підставі аналізу фізикальних даних, даних спірографії, даних рентгенологічних та лабораторних методів дослідження згідно з діючими рекомендаціями МОЗ України.

2.2. Методи досліджень

У роботі були використовані загальноприйняті клінічні, променеві (рентгенівське дослідження легень), біохімічні методи дослідження, спірографія.

1. Аналіз історій хвороби пацієнтів з ХОЗЛ
2. Виявлення особистостей перебігу ХОЗЛ: збір анамнезу, метод дослідження функції зовнішнього дихання в динаміці, з наступною оцінкою спірограм, оцінка загальноклінічних аналізів (аналіз крові, сечі і т.д.)
3. Дослідження індексу маси тіла у пацієнтів з ХОЗЛ
4. Спірографія
5. Променеве дослідження (рентгенографія органів грудної клітини)
6. Опитувальники з подальшою оцінкою анкет. Статистичний аналіз отриманих анкет.

7. Метод анкетування –від респондента використовується спеціально оформлений список питань – анкета.

2.3. Методи статистичної оцінки результатів дослідження

Статистична обробка отриманих даних проводилась за допомогою комп'ютера IBM Pentium 4 і пакету стандартних програм : Statistica, Biostat, Microsoft Office Excel 2010.

Статистичне дослідження оцінки експериментальних даних включає наступні критерії: визначення законів розподілу параметрів процесу для вияснення можливості застосування тих або інших статистичних методів обробки результатів,визначення тісноти і форми зв'язку між окремими параметрами процесу, отримання статистичної моделі процесу у вигляді регресійного рівняння і оцінка його адекватності, визначення динамічних характеристик процесу.

Дані в таблицях представлені у вигляді X±sx. Проведено кореляційний аналіз отриманих даних.

Розділ ІІІ. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

3.1. Загальна характеристика хворих

В клінічне дослідження було залучено 60 пацієнтів. Під час нього були обстежені жінки, які палять і чоловіки працездатного віку, що мають середній соціально-економічний статус. Пацієнти були у віці від 42 до 72 років, в тому числі 23 чоловіки, що складає 38% від загальної кількості респондентів, середній вік яких складав 53,5 ± 1,8 років і 37 жінок що складає 62% від загальної кількості респондентів, середній вік яких складав – 55,2 ± 1,1 років.

Усі особи, що приймали участь в дослідженні, були опитані за допомогою спеціально розроблених анкет, що включали такі показники:



Дослідження показало, що вік початку паління у жінок виявився в середньому рівним 21,7 ± 0,7 року, у чоловіків – 18,9 ± 0,8 року похибка на рівні 0,01).

На наступних малюнках (рис. 3.1 – 3.6) можна побачити наступну картину: розподіл обстежених жінок за віком мало максимум в діапазоні від 52-62 років, у обстежених чоловіків спостерігався такий самий пік: у діапазоні 52-62 роки. Оскільки максимуми діапазонів у жінок та чоловіків співпали, то тоді число жінок, які брали участь в обстеженні, приблизно в 1,5 рази перевищувало число чоловіків. Індекс маси тіла (ІМТ) жінок складав 26,1 ± 0,7 і достовірно не мав різниці із ІМТ чоловіків – 26,8 ± 0,6 (похибка більша 0,05). Тривалість паління в жінок і чоловіків розрізнялася незначно (23,0 ± 1,1 і 24,4 ± 1,8 року відповідно, похибка більша 0,05). Кількість цигарок, що випалюється за день, у чоловіків було достовірно більше, ніж у жінок (20,7 ± 1,5; 14,0 ± 1,0 відповідно, похибка менша ніж 0,001). Зміст CO (ppm) в повітрі, що видихається у жінок виявилося нижче, ніж у чоловіків, і склало 12,6 ± 0,7 і 19,9 ± 1,4 ppm відповідно (похибка складає 0,001). Кількість спроб відмови від куріння у жінок дорівнювало 1,8 ± 0,3, а у чоловіків – 2,1 ± 0,2 спроби (похибка складає 0,36). Тривалість відмови від куріння в місцях у жінок в середньому склала 9,4 ± 1,3 і у чоловіків – 6,0 ± 1,4 (похибка складає 0,10).

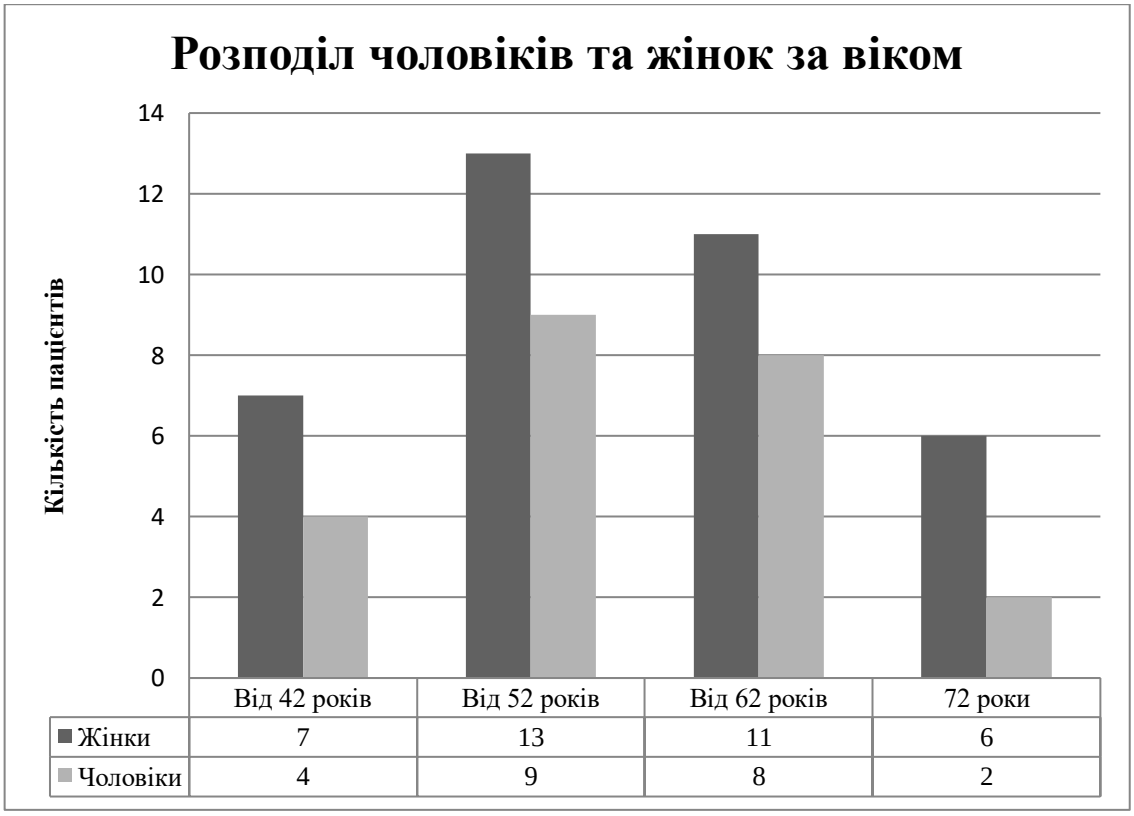


Рис. 3.1. Розподіл чоловіків та жінок за віком

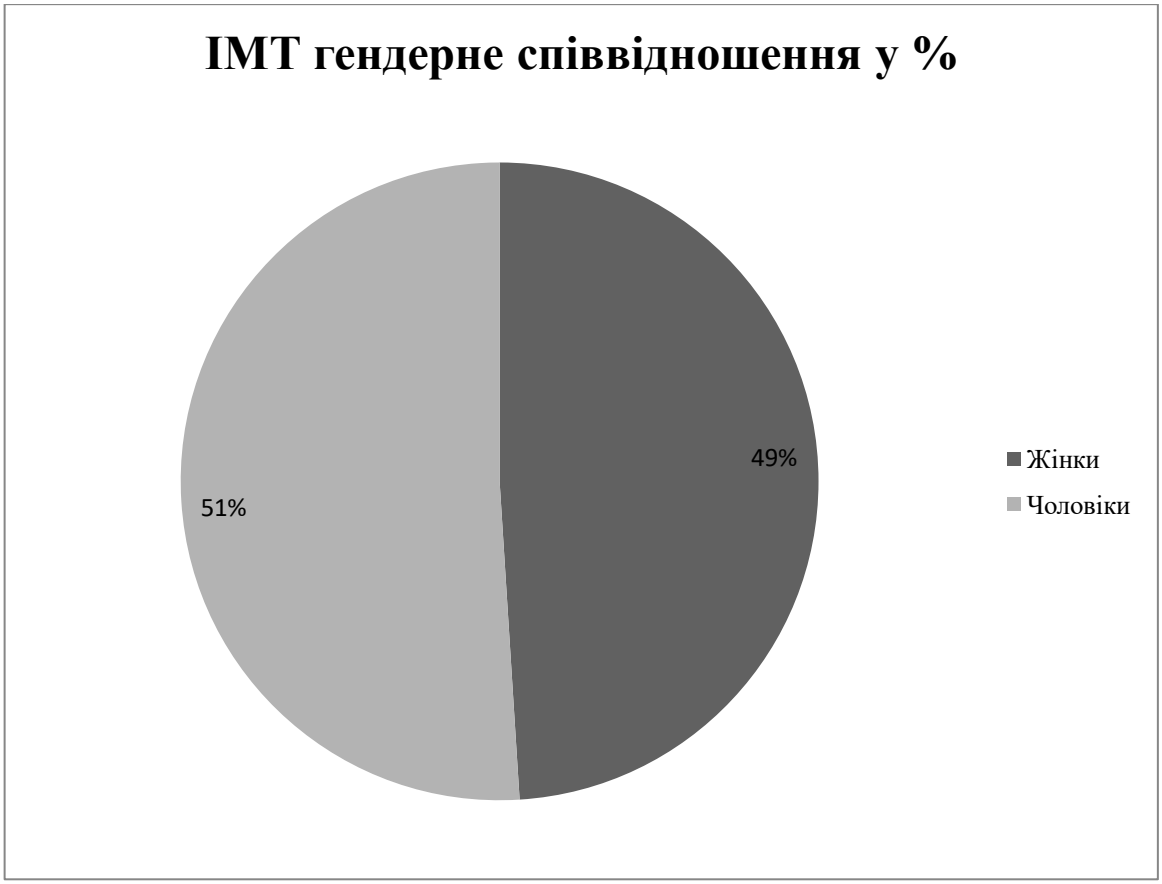


Рис. 3.2. ІМТ у співвідношенні чоловіків до жінок

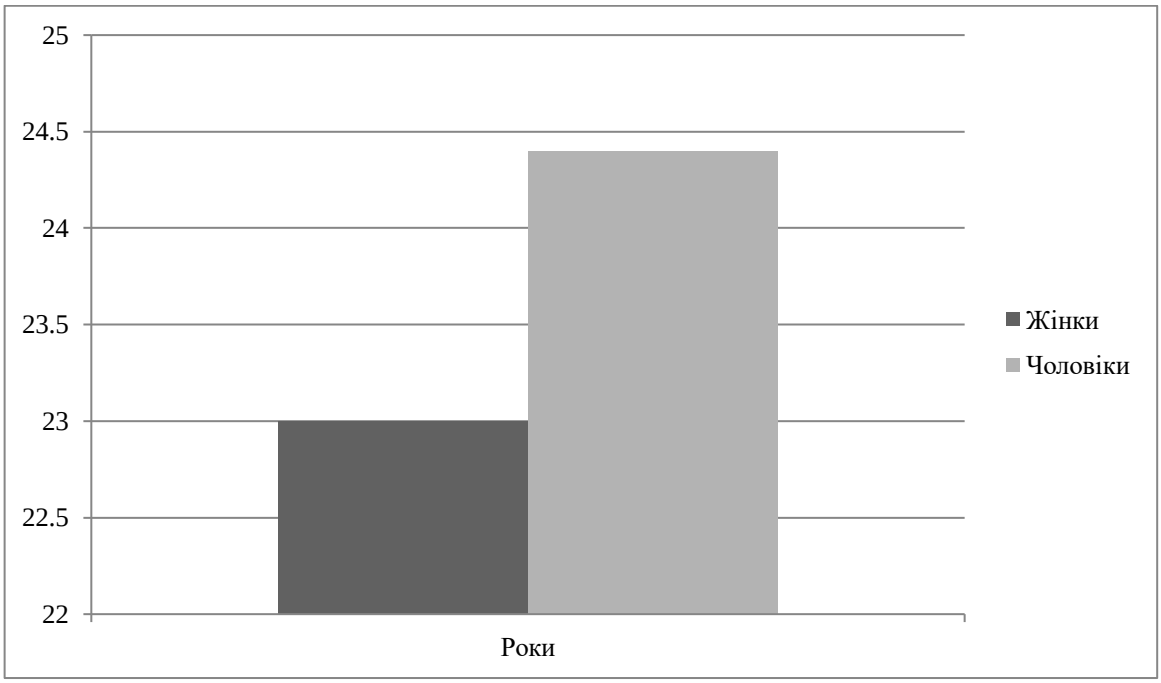


Рис. 3.3. Співвідношення тривалості паління, пачко-років

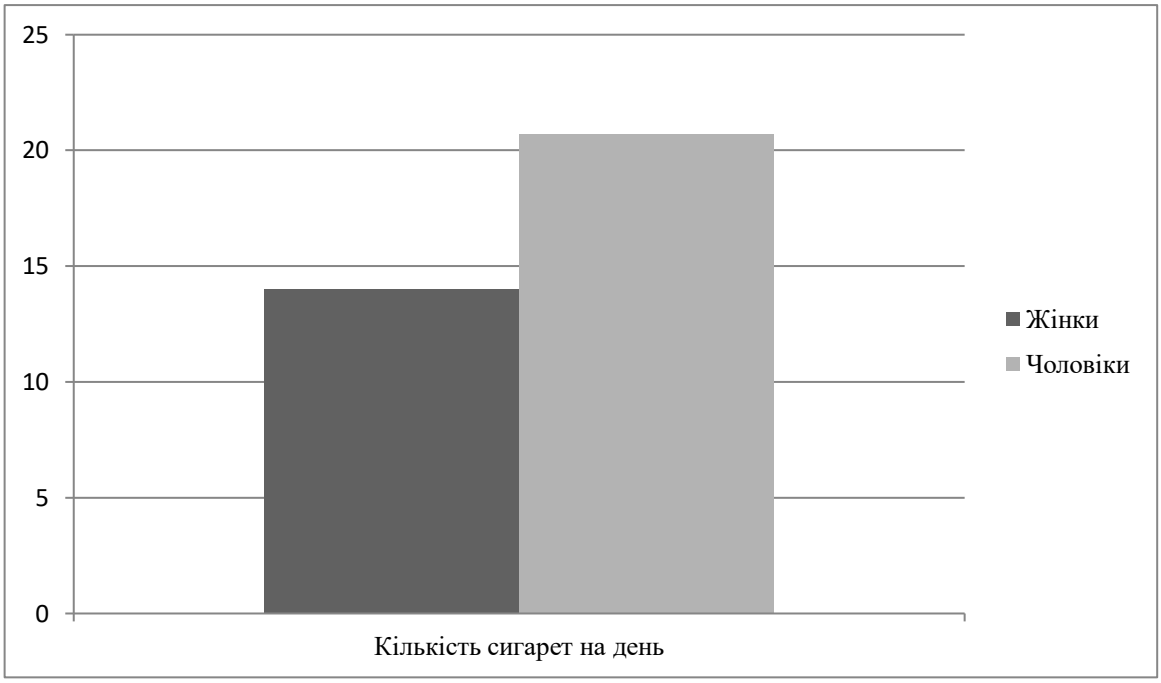


Рис. 3.4. Співвідношення кількості випалених сигарет

Мотивація до відмови від куріння у жінок і у чоловіків була практично однакова (4,5 ± 0,3 і 4,5 ± 0,2 відповідно).

Усім обстежуваним проводилася спірометрія за допомогою спірометру для скринінгу під торговою маркою MicroPlus. Для оцінки функціональних порушень бронхіальної прохідності був використаний інтегральний показник, який включає $ОФВ_1$, індекс Тіффно, а також форму кривої “обсяг-потік”, також проводилася коротка 5-10-хвилинна мотиваційна бесіда щодо відмови від паління тютюну.

Результати спірометричного дослідження виявилися наступними: серед чоловіків дуже легкий ступінь порушення функції дихання у 3 пацієнтів, легкий – 4, помірний – 6, значний – 5, дуже значний – 3, критичний – 2. Серед жінок результати наступні: дуже легкий ступінь порушення функції дихання у 5 пацієнтів, легкий – 12, помірний – 8, значний – 6, дуже значний – 4, критичний – 2.

Систематичні дані спірометричних показників серед досліджених чоловіків та жінок зображені у наступних таблицях 2.1 та 2.2.

Таблиця 2.1

Основні показники спірограми та кривої “потік-об’єм” в %

Чоловіки

Параметри	Границя норми	Зниження					
		Дуже легке	Легке	Помірне	Значне	Дуже значне	Критичне
ЖЄЛ	81,3-111,4	75,1	68,9	62,7	56,5	50,3	44,1
ФЖЄЛ	79,5-112,5	74,4	69,1	63,9	58,7	53,5	48,3
$ОФВ_1$	80,0-112,2	74,5	69,3	64,0	58,5	53,1	47,7
Індекс Тіффно	84,2-109,6	77,9	71,6	65,2	58,9	52,5	46,1
$ПОШ_{вид}$	74,2-115,7	65,8	57,3	48,8	40,3	31,8	23,3

Продовження таблиці 2.1

МОШ 25	69,8-118,4	61,4	52,9	44,4	35,7	27,5	19,0
МОШ 50	62,6-122,8	52,7	42,7	32,7	22,8	12,8	2,5
МОШ 75	54,8-127,6	–	41,2	–	27,5	–	–
СОШ 25-75	65,5-121,0	55,1	44,6	34,1	23,5	13,0	2,8

Таблиця 2.2

Основні показники спірограми та кривої “потік-об’єм” в %

Жінки

Параметри	Границя норми	Зниження					
		Дуже легке	Легке	Помірне	Значне	Дуже значне	Критичне
ЖЄЛ	78,2-113,3	72,1	65,9	59,7	53,5	47,2	41,0
ФЖЄЛ	76,3-114,4	71,2	66,0	60,8	55,6	50,4	45,1
$ОФВ_1$	77,4-113,8	72,1	66,7	61,3	55,9	50,5	45,1
Індекс Тіффно	88,8-108,7	79,6	73,2	66,8	60,5	54,1	47,7
$ПОШ_{вид}$	71,8-117,2	63,4	54,9	46,4	37,9	29,4	20,9
МОШ 25	67,2-120,0	58,8	50,3	41,9	33,4	24,9	16,4

Продовження таблиці 2.2

МОШ 50	60,8-123,9	50,9	40,9	30,9	20,9	10,9	Менш
МОШ 75	55,3-127,3	–	41,7	–	28,0	–	–
СОШ 25-75	57,9-125,7	47,5	37,0	26,5	16,0	5,4	Менш

На рисунках 2.1 та 2.2 зображено відсоткове співвідношення пацієнтів за критерієм порушення дихальної функції легень залежно від ступеню зниження.



Рис. 2.1



Рис. 2.2

На наступному рис. 2.3 зображена схема кривої “Потік – об’єм”.

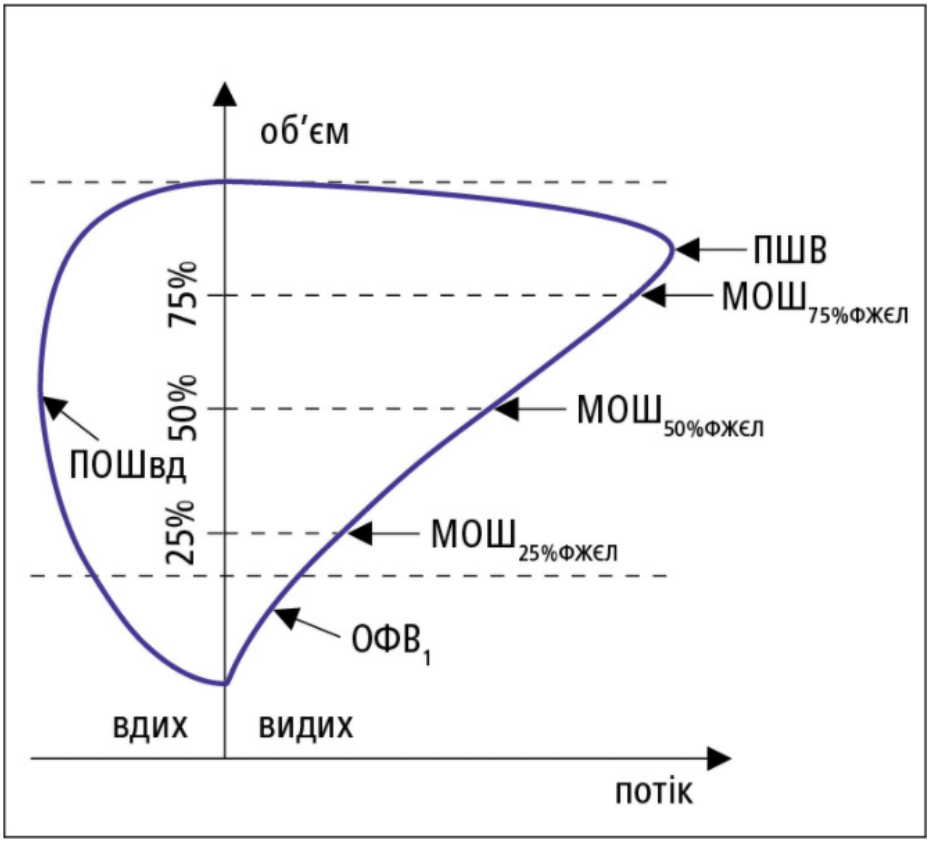


Рис. 2.3. Схема кривої "Потік – об'єм"

Таким чином, серед чоловіків переважають здебільшого помірне та значне зниження фунції зовнішнього дихання, серед жінок у той самий час переважають легке та помірне зниження.

Респіраторні скарги були виявлені у 14 обстежених чоловіків (61%) і 19 жінок (51%). Бронхообструктивний синдром за даними функції зовнішнього дихання (ФЗД) був виявлений у 13 чоловіків (56%) і 15 жінок (40%), тобто у досліджуваній групі 56% чоловіків і 40% жінок мали обструктивні порушення функції зовнішнього дихання, що з урахуванням наявності у них основного фактора ризику (тютюнопаління) дозволяло діагностувати ХОЗЛ.

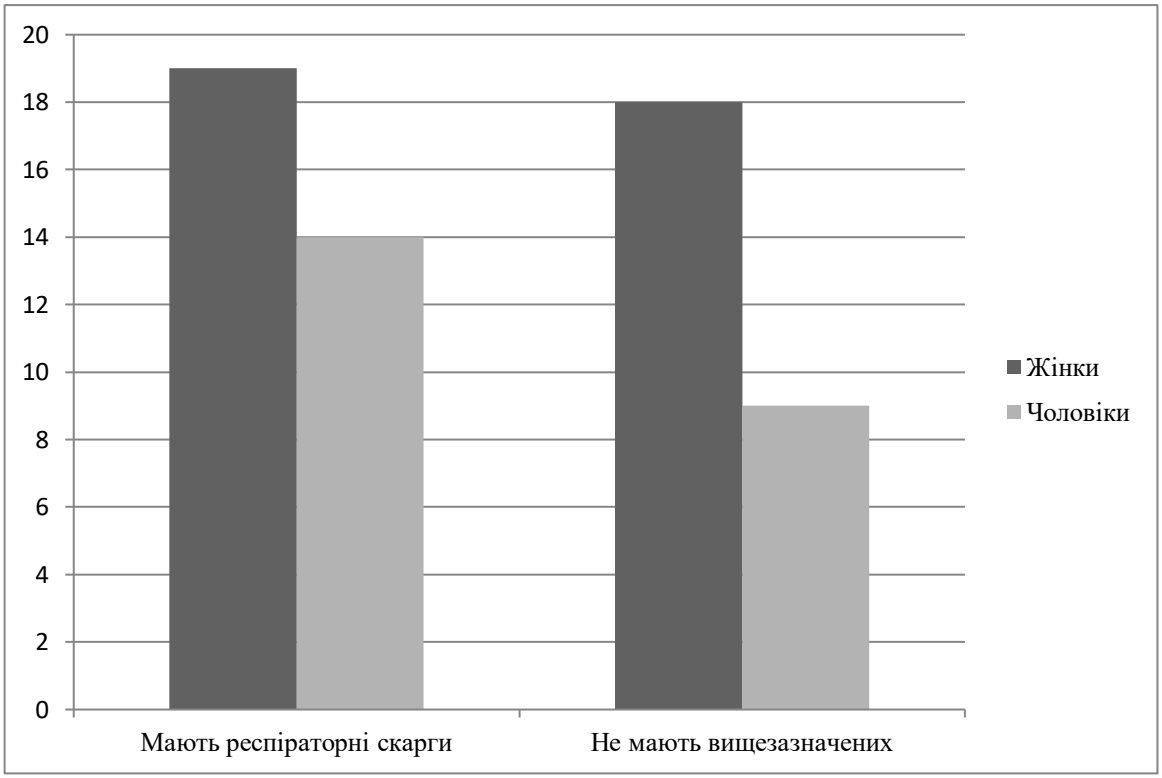


Рис. 3.5. Респіраторні скарги у жінок та чоловіків

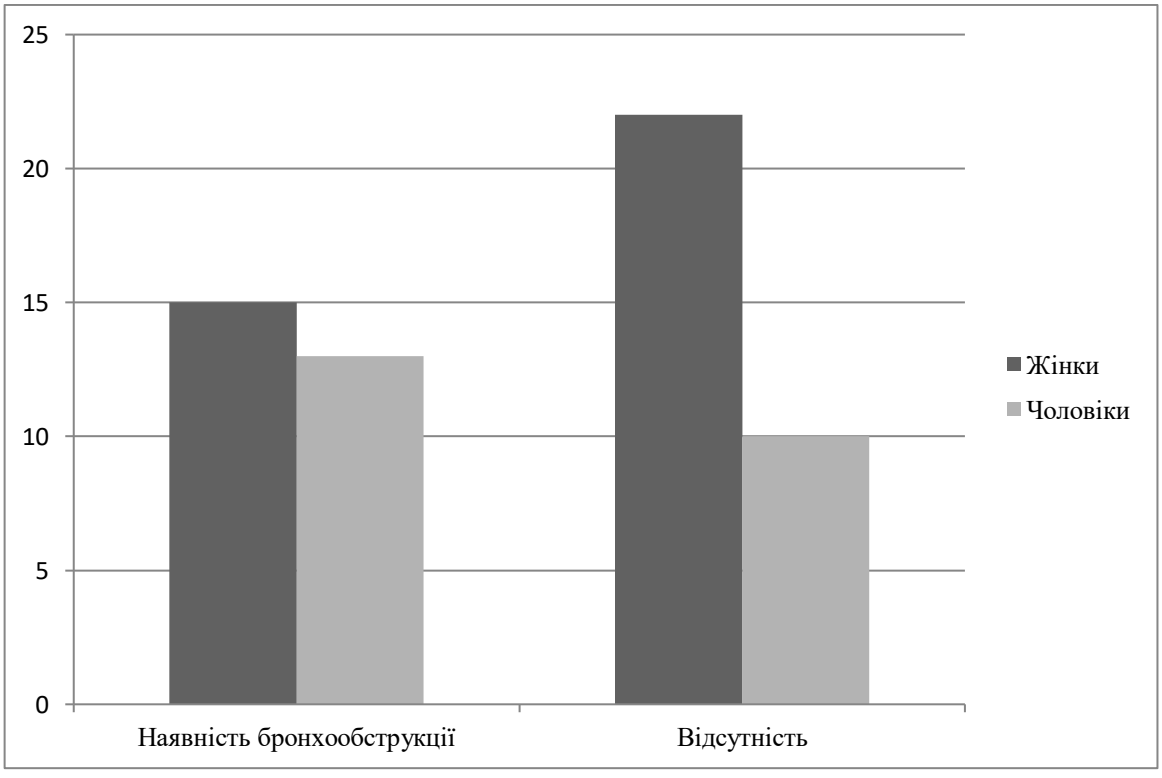


Рис. 3.6. Наявність бронхообструктивного синдрому у респондентів

Результат кореляційного аналізу отриманих даних можна побачити в табл. 2.3.

Таблиця 2.3

Результати кореляційного аналізу поміж ознаками, що вказані у питальнику та респіраторними симптомами і інтегральним показником ФЗД

Перша ознака	Друга ознака	Значення кореляції			Рівень вірогідності		
		Уся група	жінки	чоловіки	Уся група	жінки	Чоловіки
Кількість цигарок	Респіраторні скарги	0,426	0,430	0,388	<0,01	<0,01	<0,05

Продовження таблиці 2.3

Ступінь нікотинової залежності, бали		0,429	0,498	0,260	<0,01	<0,01	>0,05
Термін паління		0,461	0,534	0,368	<0,01	<0,01	<0,05
ІМТ кг / м^2		0,203	0,291	– 0,027	<0,05	<0,05	>0,05
Індекс паління пачко / років	Інтегральний показник бронхіальної прохідності	0,484	0,522	0,372	<0,01	<0,01	>0,05
Ступінь нікотинової		0,295	0,399	0,027	<0,01	<0,01	>0,05

залежності, бали							
Термін паління років		0,520	0,600	0,424	<0,01	<0,01	<0,01
ІМТ кг / м^2		0,178	0,285	– 0,089	>0,05	<0,05	>0,05

Можна побачити, що наявність респіраторних симптомів у респондентів було достовірно взаємопов'язане з числом спалених цигарок (R = 0,43, похибка менш ніж 0,01), тривалістю паління (r = 0,46, похибка менш ніж 0,01) і ступенем нікотинової залежності (R = 0,43, похибка менш ніж 0,01).

Достовірні взаємозв'язки між тривалістю паління і респіраторними скаргами мали місце і у жінок, і у чоловіків, однак у жінок зв'язок був сильніший (r = 0,53, похибка менш ніж 0,01 і r = 0,37, похибка менш ніж 0,05 відповідно).

Ступінь нікотинової залежності і респіраторні симптоми були взаємопов'язані між собою тільки у жінок (r = 0,50, похибка менш ніж 0,01), у чоловіків достовірного зв'язку отримано не було.

Дослідження виявили, що тривалість паління і індекс паління (пачко / років) були достовірно взаємопов'язані з порушеннями ФЗД. Ця взаємозалежність спостерігалася як в групі в цілому, так і у жінок та чоловіків. Однак ступінь нікотинової залежності і ІМТ були взаємопов'язані з змінами ФВД переважно у жінок (з достовірністю похибки менш ніж 0,01), у чоловіків цей зв'язок був менш виражений.

Характеристика параметрів, з якими були взаємопов'язані кількість спроб і тривалість відмови від куріння тютюну, приведена в табл. 2.4

Таблиця 2.4

Кореляція поміж ознаками, вказані у питальнику, що пов’язані із тривалістю відмови і кількістю спроб відмови від паління

Перша ознака	Друга ознака	Значення кореляції			Рівень вірогідності		
		Уся група	Жінки	Чоловіки	Уся група	Жінки	Чоловіки
Ступінь нікотиновоїї залежності, бали	Тривалість відмови від паління, місяців	–0,254	–0,279	–0,180	<0,01	<0,05	>0,05
Мотивація відмови від паління, бали		0,237	0,210	0,268	<0,01	>0,05	>0,05

Продовження таблиці 2.4

Кількість спроб відмови від паління		0,168	0,272	0,019	>0,05	<0,01	>0,05
Мотивація відмови від паління, бали	Кількість спроб відмови від паління	0,345	0,377	0,316	<0,05	<0,05	<0,01
Індекс паління, кількість пачко / років		0,345	0,377	0,316	<0,01	<0,01	<0,05

Як можна побачити з даних табл. 3.2, тривалість відмови від паління мала високий рівень кореляції з нікотиновою залежністю і кількістю спроб відмови від паління у жінок, у чоловіків цей зв'язок зберігався, але був виражений у значно меншій мірі.

На рис. 3.7. показана діаграма розсіювання з лінією регресії мотивації до відмови щодо паління від кількості спроб відмови від паління (за результатами регресійного аналізу).

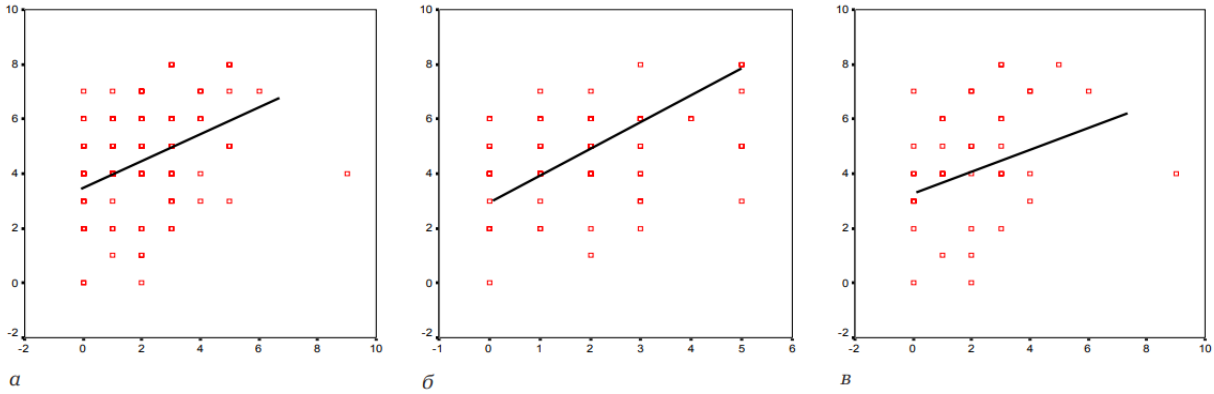


Рис. 3.7. Діаграма розсіювання з лінією регресії мотивації в балах від тривалості відмови від куріння в місцях: а – група в цілому; б – жінки; в – чоловіки

Як видно з даних рис. 3.7, ця залежність виражена більш явно у жінок.

На рис. 3.8. показана діаграма розсіювання з лінією регресії мотивації до відмови щодо паління та спроб відмови від паління (за результатами регресійного аналізу).

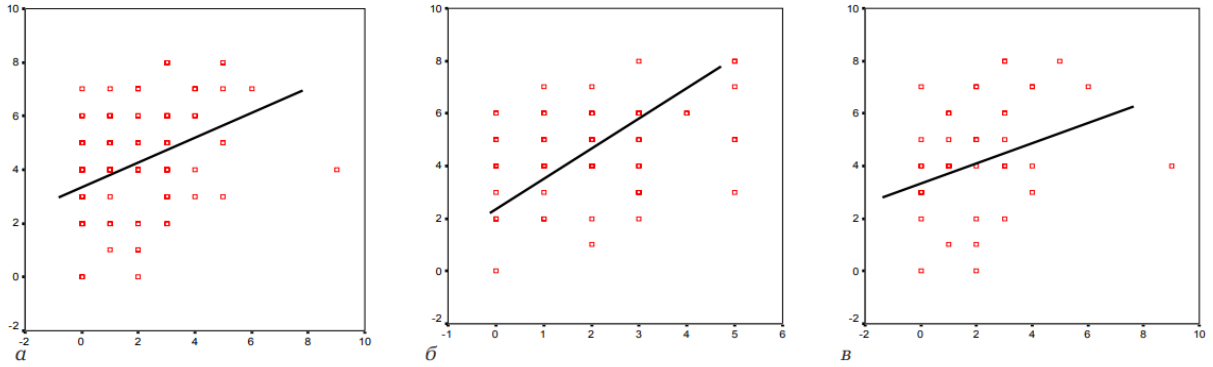


Рис. 3.8. Діаграма розсіювання з лінією регресії мотивації в балах від числа спроб відмови від куріння: а – група в цілому; б – жінки; в – чоловіки

Як видно з даних рис. 3.8, ця залежність виражена більш явно у жінок.

Вивчення алергологічного анамнезу показало, що алергічний риніт був виявлений у 11 жінок (30%), та у 5 чоловіків (22%), що могло посилювати гіперреактивність бронхів. У нашому дослідженні не було виявлено кореляційних зв'язків між алергічним ринітом та показниками статусу паління як у жінок, так і у чоловіків.

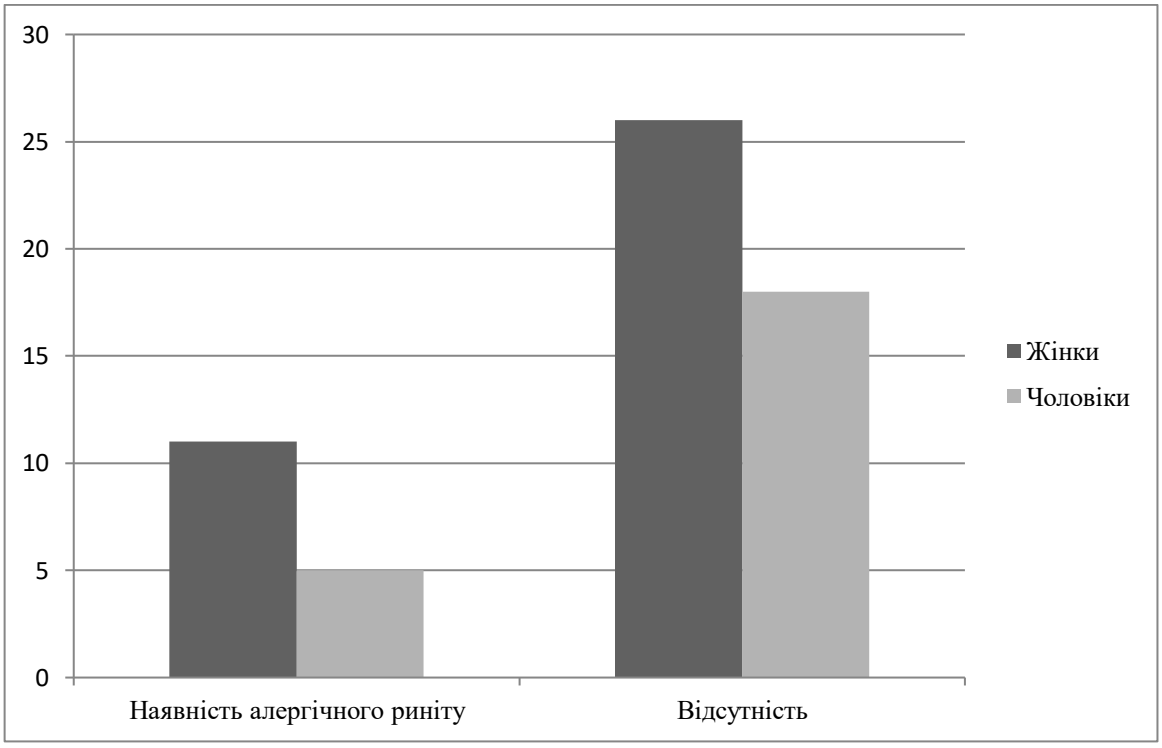


Рис. 3.9. Присутність алергічного риніту у чоловіків та жінок

На рис. 3.10. наведені дані по оцінці мотивації до відмови від куріння всіх обстежених осіб.



Рис. 3.10. Оцінка мотивації кинути паління у пацієнтів групи

Як можна побачити з даних, зображених на рис. 3.10., 11 жінок, що складає 30% від загальної кількості жінок, і 5 чоловіків, що складає 22% загальної кількості чоловіків мали суму балів більше 6, тобто високу мотивацію до відмови від паління, і їм було показано проведення тривалої лікувальної програми з метою повної відмови від паління. У 14 жінок, що складає 46% від загальної кількості жінок, і 11 чоловіків, що складає 48% від загальної кількості чоловіків, сума балів була від 4 до 5, що означало слабку мотивацію і необхідність проведення подальших бесід щодо посилення і підтримці мотивації до відмови від паління. У решти обстежених осіб було виявлено відсутність мотивації до відмови від паління тютюну.

На рис. 3.11. зображена оцінка ступеню нікотинової залежності у обстежених пацієнтів.

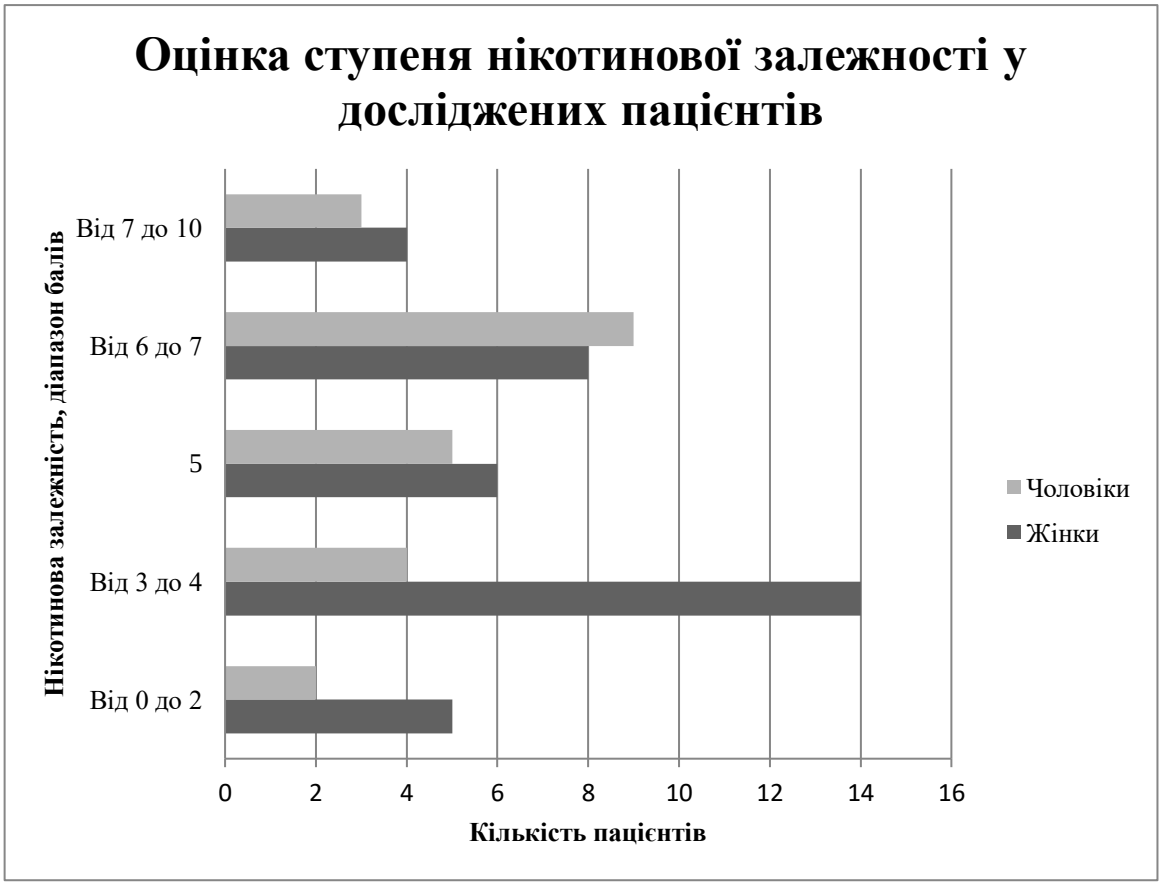


Рис. 3.11. Оцінка ступеня нікотинової залежності у досліджених пацієнтів

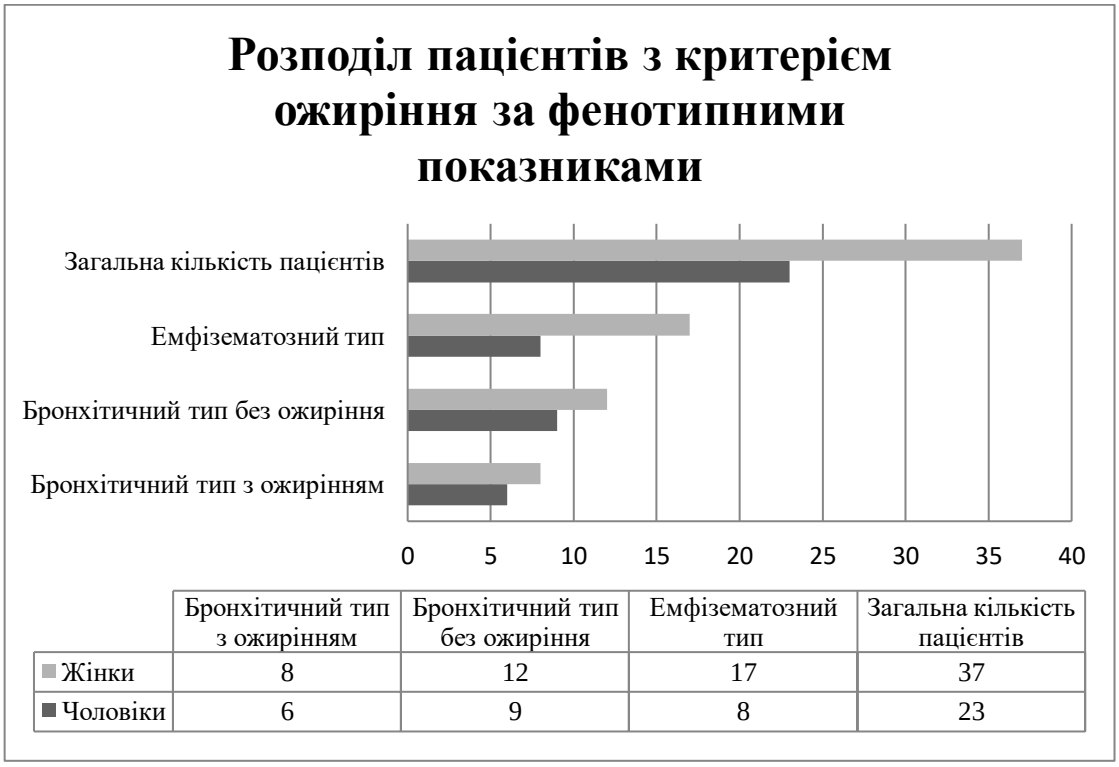
Як можна побачити з даних, зображених на рис. 3.11., пацієнти, що мали залежність, більшу або рівну 5 балам, потребували призначення фармакологічних препаратів.

Таким чином, результати проведеного дослідження виявили суттєві гендерні відмінності в курильному статусі пацієнтів. Вік початку куріння виявився достовірно вище у жінок, проте інші досліджувані показники, а саме тривалість паління, кількість спалених цигарок, індекс паління – були достовірно вище у чоловіків, що відповідає даним світової літератури.

Наступним клінічним дослідженням є залежність виникнення ХОЗЛ, що пов’язаний із зайвою вагою серед жінок та чоловіків. У дослідженні прийняли участь ті ж самі 60 пацієнтів, тобто 23 чоловіки, що складає 38% від загальної кількості хворих та 37 жінок, що складало 62% від загальної кількості хворих. Віковий діапазон складав від 42 до 72 років. Їх середній вік склав 55,9 ± 5,4 роки. Для характеристики значень маси тіла використовувався показник

індексу маси тіла (ІМТ). Абдомінальний тип ожиріння враховували згідно критеріїв IDF за 2005 рік при ОТ (обхват талії) у чоловіків ≥ 94 см, у жінок ≥ 80 см. Для оцінки симптомів перебігу захворювання використовувалася модифікована шкала задишки Медичної дослідницької ради (mMRC).

Згідно з отриманих результатів дослідження були отримані дані щодо розподілу ожиріння за бронхітичним та емфізематозним типами ХОЗЛ. Розподіл проводився на 3 групи: перша група – бронхітичний тип із ожирінням, друга група – бронхітичний тип без ожиріння, третя група – емфізематозний тип. До першої групи потрапили 6 чоловіків та 8 жінок, що складає 23% від загальної кількості хворих, до другої групи потрапили 9 чоловіків та 12 жінок, що складає 35% від загальної кількості хворих, до третьої групи потрапили 8 чоловіків та 17 жінок, що складає 42% від загальної кількості хворих. Систематизовані результати зображені на рис. 3.12 та рис. 3.13.



	Бронхітичний тип з ожирінням	Бронхітичний тип без ожиріння	Емфізематозний тип	Загальна кількість пацієнтів
Жінки	8	12	17	37
Чоловіки	6	9	8	23

Рис. 3.12.



Рис. 3.13.

Наступним моментом є те, що найдовша середня тривалість захворювання спостерігалася у хворих на емфізематозний тип ХОЗЛ, а найкоротша – у групи хворих на бронхітичний тип ХОЗЛ без ожиріння, похибка менш ніж 0,05. Середній показник ступеня задишки за шкалою mMRC був найбільший у хворих на емфізематозний тип ХОЗЛ, та найменший у хворих на бронхітичний тип ХОЗЛ без ожиріння.

Так само було виявлено нові гендерні особливості у хворих на ХОЗЛ. Встановлено, що у 8 жінок, що становить 22% від загальної кількості хворих жінок, був бронхітичний тип ХОЗЛ із ожирінням. Провідним симптомом перебігу був сухий або малопродуктивний кашель (66% жінок). Ступінь задишки за шкалою mMRC дорівнювала 2,01±0,88 балів. У жінок превалював середній ступінь тяжкості ХОЗЛ – 82%, при цьому важкі ступеня встановлені у 10%, а легкої – 8%. Легенева гіпертензія виявлена у 13 жінок, що складає 35% від загальної кількості жінок. Хронічне легеневе серце ідентифіковано у 18 хворих, що складає 30% від загальної кількості хворих. Більша кількість

жінок, тобто 23 із 37, мали надмірну масу тіла (62%) та різні ступені ожиріння. Крім того, у 10 жінок, що складає 27% також виявлено дисфункцію респіраторних м'язів, визначену за симптомом участі допоміжних м'язів в акті дихання. Це обумовлено анатомо-фізіологічними властивостями, а саме, у жінок дихальні рухи здійснюються переважно за рахунок роботи міжреберних і грудних м'язів, функціональний резерв яких первісно менше. За допомогою спірографії ідентифіковані дихальні порушення змішаного типу у 16 жінок, що складає 43,2% від загальної кількості жінок, хворих на ХОЗЛ, а також виявлені значущі порушення бронхіальної прохідності на рівні бронхів усіх калібрів. Систематизовані дані наведено нижче на рис. 3.14 – рис. 3.21.

Таким чином, наявність ожиріння, вентиляційних порушень, частих загострень, резистентності до терапії дозволили виділити фенотип жінки з ХОЗЛ, який складав 61,6% від всіх обстежених хворих.

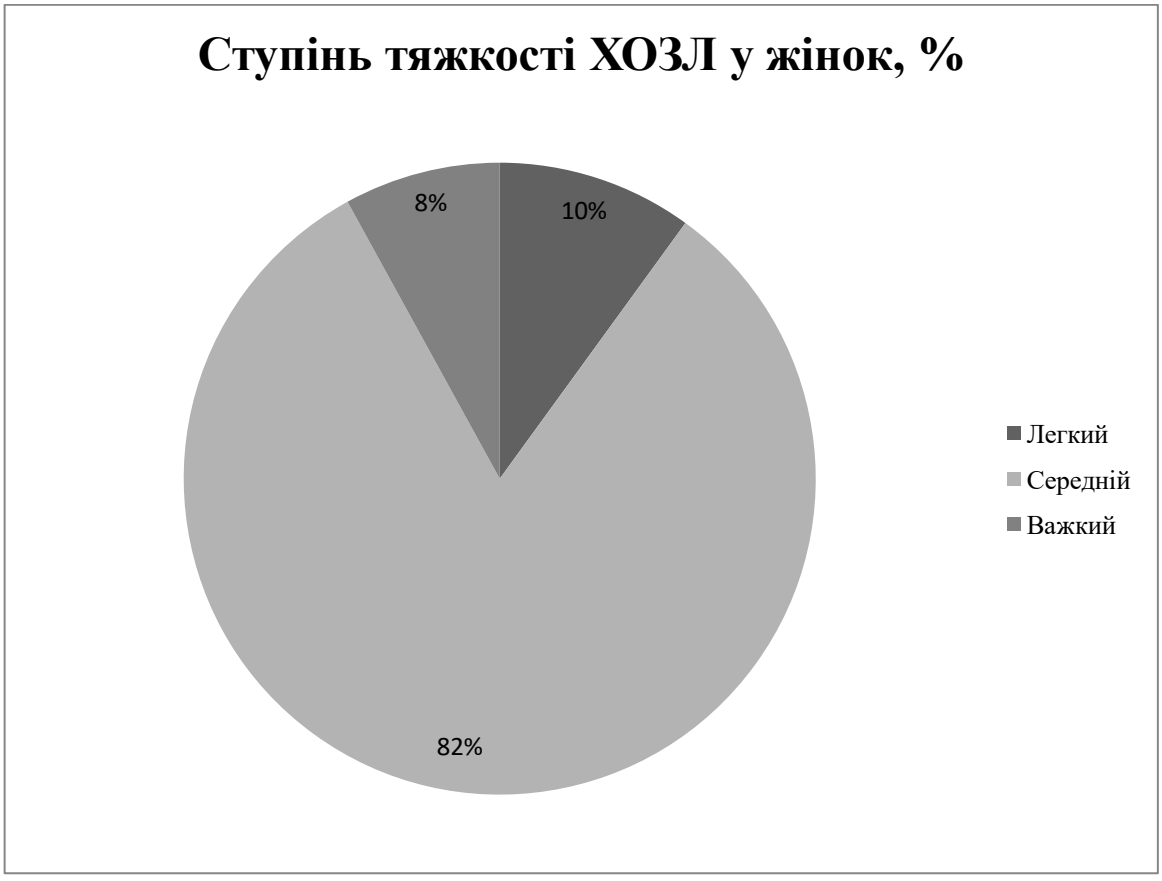


Рис. 3.14.

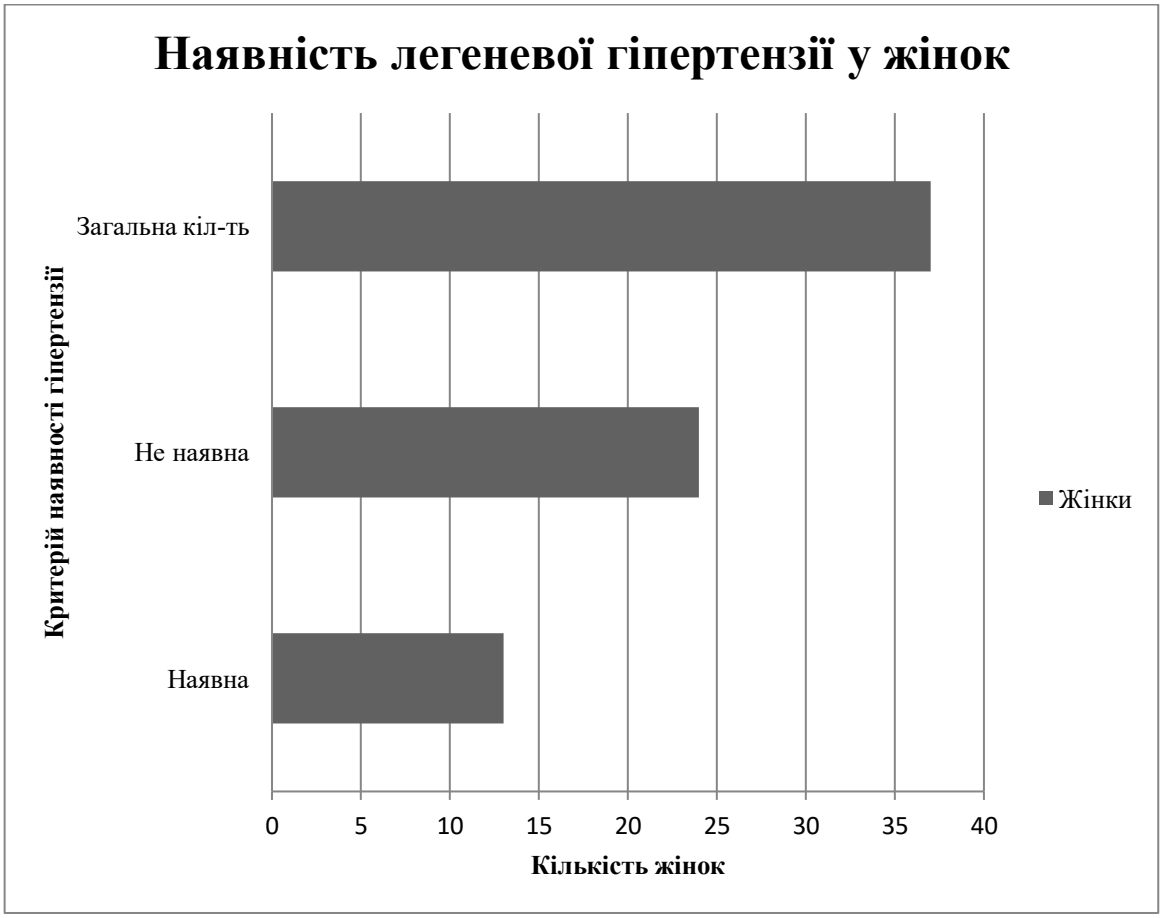
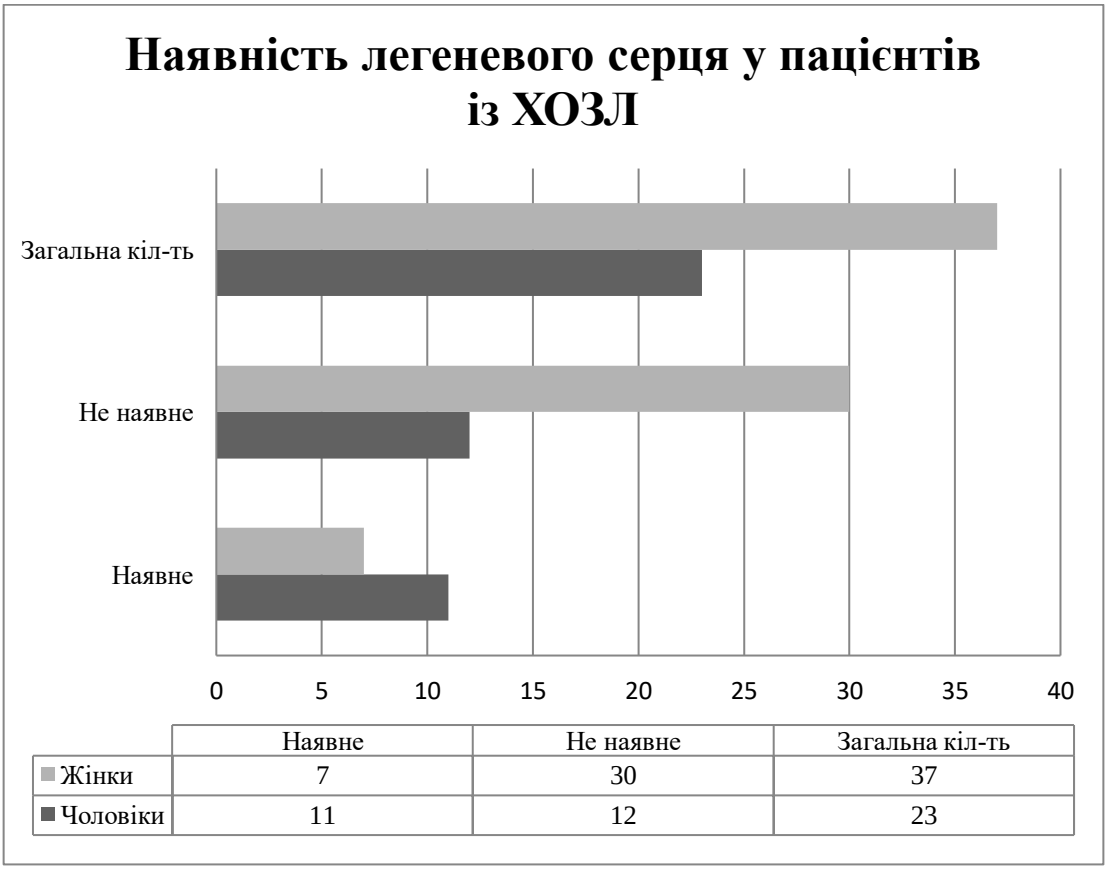


Рис. 3.15.



	Наявне	Не наявне	Загальна кіл-ть
Жінки	7	30	37
Чоловіки	11	12	23

Рис. 3.16



Рис. 3.17.



	Наявна	Не наявна	Загальна кіл-ть
Жінки	23	14	37

Рис. 3.18.

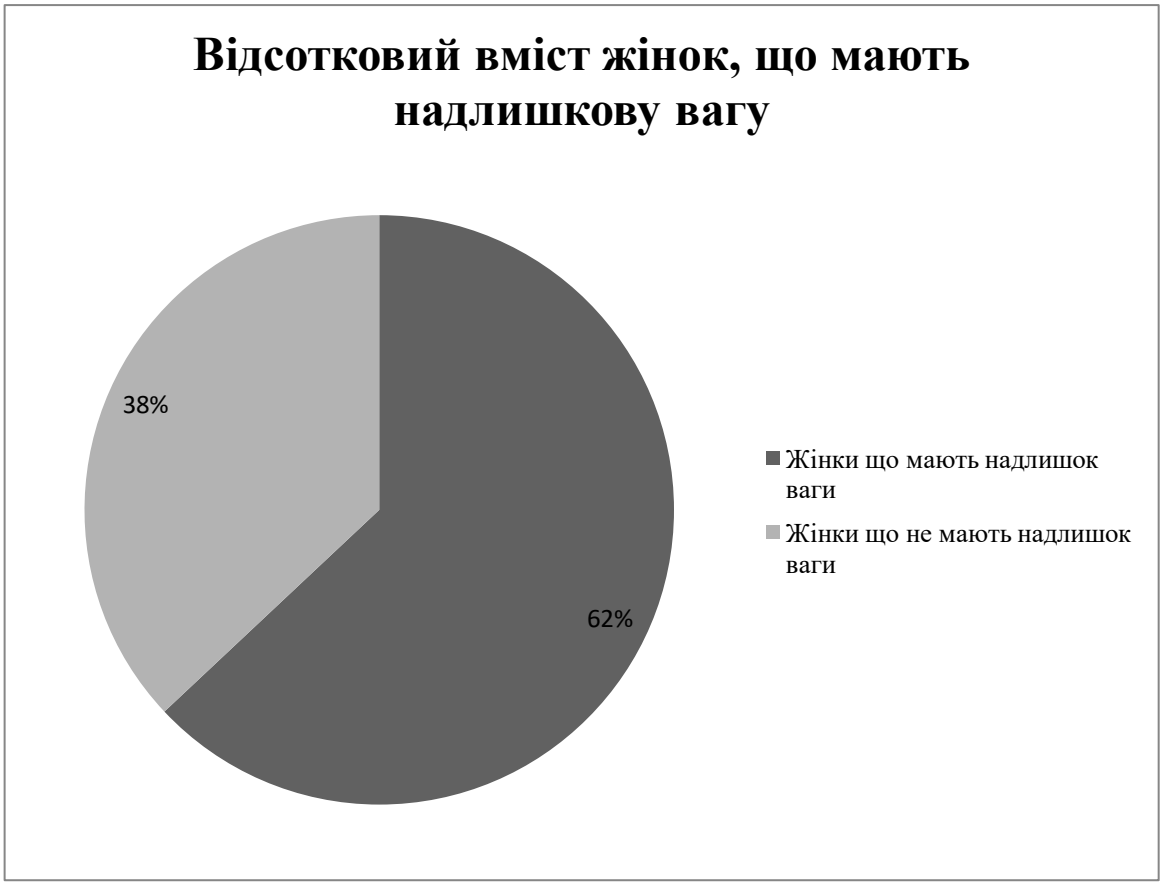


Рис. 3.19.

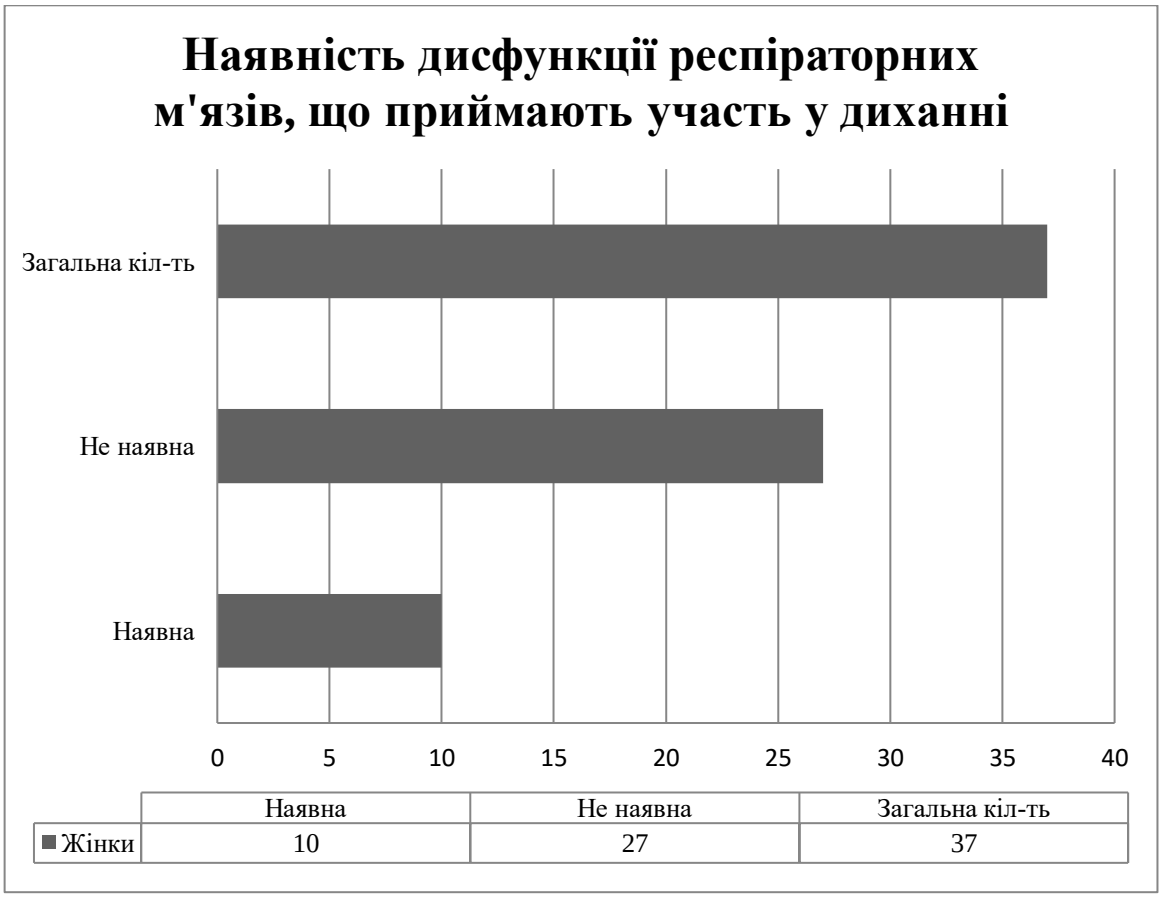


Рис. 3.20.

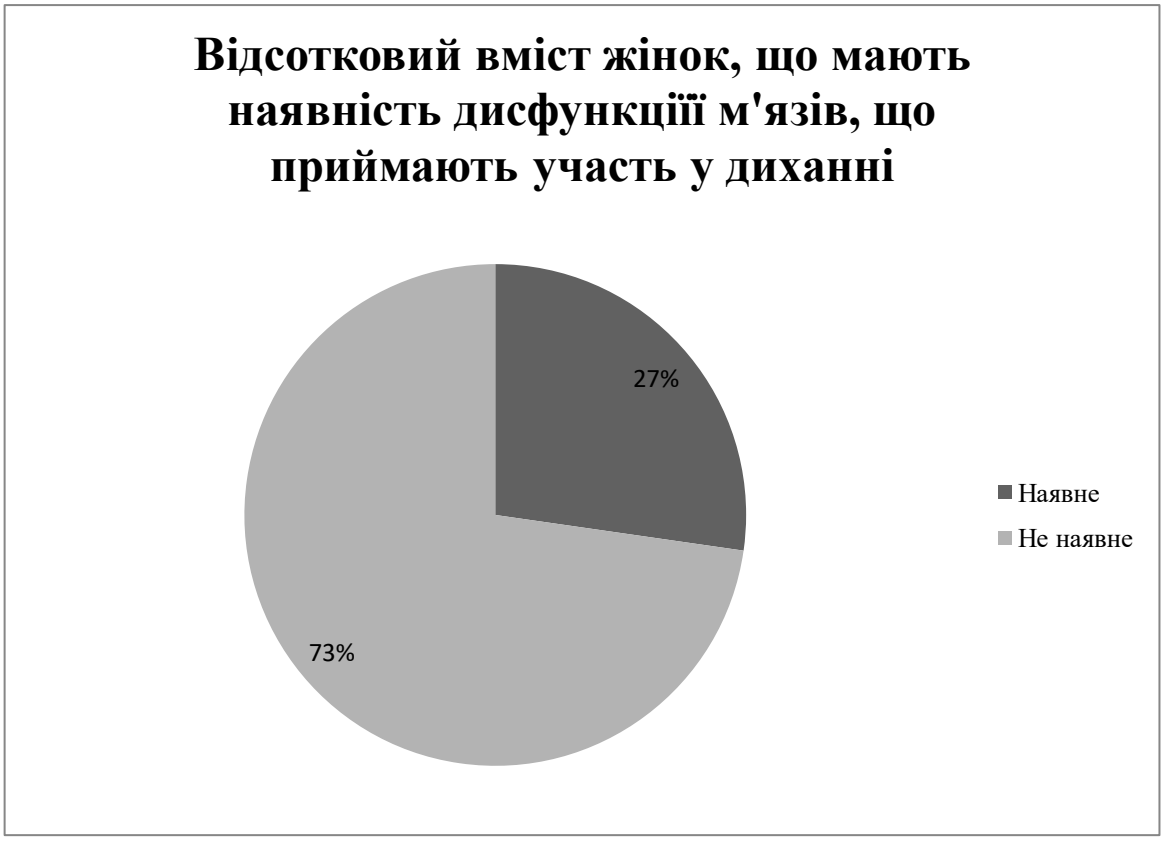

Відсотковий вміст жінок, що мають наявність дисфункціїї м'язів, що приймають участь у диханні
27%
73%
Наявне
Не наявне

Рис. 3.21.

Розділ IV.АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

4.1.Аналіз даних дослідження

Ми спостерігали 60 пацієнтів, що палять у віці від 42 до 72 років, в тому числі 23 чоловіки, що складає 38% від загальної кількості респондентів, середній вік яких складав 53,5 ± 1,8 років і 37 жінок що складає 62% від загальної кількості респондентів, середній вік яких складав – 55,2 ± 1,1 років.

Отримані за результатами кореляційного аналізу дані про більш виражені взаємозалежності між тривалістю куріння, ступенем нікотинової залежності і розвитком бронхообструктивного синдрому у жінок підтверджують наявність гендерних особливостей впливу основного фактора ризику розвитку ХОЗЛ на перебіг даного захворювання.

Ми виявили, що жінки, які страждають на ХОЗЛ, з тим самим ступенем бронхіальної обструкції, що і у чоловіків, частіше повідомляють про задишку, однак рідше повідомляють про виділення мокротиння.

Результати проведеного дослідження виявили, що ризик госпіталізації з приводу ХОЗЛ у жінок вище, ніж у чоловіків: в 1,5 рази (відносний ризик (ВР) – 1,5-2,1), по даним дослідження CCHS, і в 3,6 рази (ВР – 1,4-9,0), за даними GPS.

За результатами проведеного дослідження більш ніж у 50% курців, осіб обох статей з відсутністю анамнезу респіраторної патології, респіраторні симптоми і порушення функції зовнішнього дихання, що дозволяють діагностувати ХОЗЛ, вказують на значну гіподіагностику даного захворювання в реальній клінічній практиці.

Дослідження виявили, що тривалість паління і індекс паління (пачко / років) були достовірно взаємопов’язані з порушеннями ФЗД. Ця взаємозалежність спостерігалася як в групі в цілому, так і у жінок та чоловіків. Результати проведеного дослідження виявили суттєві гендерні відмінності в

курильному статусі пацієнтів. Вік початку куріння виявився достовірно вище у жінок, проте інші досліджувані показники, а саме тривалість паління, кількість спалених цигарок, індекс паління – були достовірно вище у чоловіків, що відповідає даним світової літератури.

Ми виявили, що серед чоловіків превалює здебільшого помірне та значне зниження фунції зовнішнього дихання, серед жінок у той самий час превалює легке та помірне зниження, також було встановлено, що вік початку паління у жінок виявився в середньому рівним 21,7 ± 0,7 року, у чоловіків – 18,9 ± 0,8 року.

Результати проведеного дослідження виявили, що найбільше ХОЗЛ поширено у жінок та чоловіків віком від 52 до 62 років. Їх відсоткова частка складає 69% від усіх досліджених пацієнтів. Завдяки проведеним дослідженням було встановлено, що у досліджуваній групі 56% чоловіків і 40% жінок мали обструктивні порушення функції зовнішнього дихання, що з урахуванням наявності у них основного фактора ризику (тютюнопаління) дозволяло діагностувати ХОЗЛ.

Індекс маси тіла (ІМТ) жінок складав 26,1 ± 0,7 і достовірно не мав різниці із ІМТ чоловіків – 26,8 ± 0,6.

Завдяки результатам дослідження було встановлено, що кількість цигарок, що випалюється за день, у чоловіків було достовірно більше, ніж у жінок (20,7 ± 1,5 проти 14,0 ± 1,0), також було виявлено, що зміст СО (ppm) в повітрі, що видихається у жінок виявилося нижче, ніж у чоловіків, і склало 12,6 ± 0,7 і 19,9 ± 1,4 ppm відповідно. Результати проведенного дослідження виявили, що кількість спроб відмови від куріння у жінок дорівнювало 1,8 ± 0,3, а у чоловіків – 2,1 ± 0,2 спроби, тривалість відмови від паління у жінок в середньому склала 9,4 ± 1,3 і у чоловіків – 6,0 ± 1,4, встановлено,що мотивація до відмови від куріння у жінок і у чоловіків була практично однакова (4,5 ± 0,3 і 4,5 ± 0,2 відповідно). Результати дослідження встановили присутність достовірних взаємозв’язків між тривалістю паління і респіраторними

скаргами, що мали місце як у жінок, так і у чоловіків, однак у жінок зв'язок був сильніший. Під час дослідження було виявлено, що ступінь нікотинової залежності і респіраторні симптоми були взаємопов'язані між собою тільки у жінок, у чоловіків достовірного зв'язку отримано не було.

У нашому дослідженні не було виявлено кореляційних зв'язків між алергічним ринітом та показниками статусу паління як у жінок, так і у чоловіків.

Результати проведеного дослідження виявили суттєві гендерні відмінності в курильному статусі пацієнтів. Вік початку паління виявився достовірно вище у жінок, проте інші досліджувані показники, а саме тривалість паління, кількість спалених цигарок, індекс паління – були достовірно вище у чоловіків, що відповідає даним світової літератури.

Статистичний аналіз даних анкет з виявленням показників ймовірності зв'язку забезпечив можливість оцінити рівень кореляції між ознаками, які нас цікавлять. Виявлено більш сильний зв'язок між тривалістю паління, ступенем нікотинової залежності і розвитком бронхообструктивного синдрому у жінок. Особливий інтерес викликає взаємозв'язок ступеня нікотинової залежності і індексу маси тіла від показників функції зовнішнього дихання, яка була більш виражена в жінок. Дані факти дозволяють говорити про більш згубний вплив тютюнопаління на жіночий організм, аніж на чоловічий.

Під час дослідження були отримані дані щодо розподілу ожиріння за бронхітичним та емфізематозним типами ХОЗЛ. Розподіл проводився на 3 групи: перша група – бронхітичний тип із ожирінням, друга група – бронхітичний тип без ожиріння, третя група – емфізематозний тип. Перша складала 23% від усієї кількості пацієнтів, друга та третя – 35% та 42% відповідно. Було встановлено, що у жінок превалював середній ступінь тяжкості ХОЗЛ – 82%, при цьому важкий ступінь встановлений у 10%, а легкої – 8%. Результати дослідження встановили, що легенева гіпертензія виявлена у 13 жінок, що складає 35% від загальної кількості жінок. Дослідження виявило,

що більша кількість жінок, тобто 23 із 37, мали надмірну масу тіла (62%) та різні ступені ожиріння

Було встановлено, що хронічне легеневе серце ідентифіковано у 18 хворих, що складає 30% від загальної кількості хворих. Встановлено, що у 10 жінок, що складає 27% виявлено дисфункцію респіраторних м'язів, визначену за симптомом участі допоміжних м'язів в акті дихання.

Сьогодні актуальною проблемою для терапії є комплаенс. Особливо гостро стоїть це питання, коли мова йде про лікування хронічних захворювань, насамперед респіраторного генезу. Дослідження виявили, що припинення паління є єдиним найбільш ефективним і економічно обґрунтованим способом, що дозволяє не тільки скоротити ризик розвитку захворювання, але і запобігти його прогресуванню. Окремим випадком є незмога більшості хворих на ХОЗЛ позбутися шкідливих звичок для уповільнення прогресування захворювання. У вищенаведених дослідженнях були приведені дані щодо залежності від нікотину. Близько половини з них не мають мотивації до припинення паління. Виявлені за результатами проведеного дослідження гендерні відмінності в курильному статус і мотивації до відмови від тютюнопаління демонструють необхідність розробки різноманітних антисмокінгових програм для осіб різної статі.

ВИСНОВКИ

1. Проблема ХОЗЛ у жінок особливо актуальна в світлі програми ВООЗ по боротьбі з хронічними респіраторними захворюваннями. Було досліджено, що ХОЗЛ серед жінок зустрічається з такою ж частотою, як і серед чоловіків.
2. На сьогодні залишається дискутабельним питання механізмів впливу ожиріння на функціональний стан хворих на ХОЗЛ. Ймовірно, на взаємозв'язок між двома захворюваннями впливають декілька факторів, таких як фенотип ХОЗЛ і розподіл жирової тканини.
3. Основними факторами ризику розвитку ХОЗЛ у жінок виступають тютюнопаління та побутові повітряні поллютанти. Додатковими факторами можуть бути супутні хвороби та надмірна вага. Висока сприйнятливість жінок до негативного впливу тютюну обумовлена анатомо-фізіологічними особливостями дихальної системи і циклічної гормональної активності.
4. До особливостей проявів ХОЗЛ у жінок відносять частий розвиток хвороби в середньому віці, часті скарги на інтенсивну задишку, важкий перебіг хвороби з частими загостреннями і низьким ризиком смерті після загострень, істотне зниження якості життя на ранніх стадіях хвороби.
5. Вивчення біологічних та імуно-метаболічних механізмів розвитку і прогресування ХОЗЛ у жінок дозволить розробити стратегії профілактики та лікування з урахуванням гендерних особливостей, тим самим зменшити тягар захворюваності, інвалідності та передчасної смертності.
6. В майбутньому слід звертати більше уваги на особливості діагностики, клінічного перебігу та лікування жінок та чоловіків, які страждають на ХОЗЛ, і поглибити наукові дослідження в цьому напрямку.

ПЕРЕЛІК ЛІТЕРАТУРИ

1. Авдєєв С. Клінічні симптоми і якість життя пацієнтів з хронічними обструктивними захворюваннями легких: субєктивно оцінювані показники або фактори, що визначають прогноз? // Пульмонологія. 2016. т.26, №2. С.231-237.

2. Авдєєв С. Профілактика загострень хронічної обструктивної хвороби легень // Пульмонологія. 2016. Т.26. №5. С.591-603.

3. Авдєєв С., Айсанов З.Р., Белевский А.С.Нові можливості в профілактиці загострень хронічної обструктивної хвороби легень. Висновок групи фахівців Російського респіраторного товариства // Пульмонологія. 2017. т.27, №1. С.108-113.

4. Айсанов З.Р., Белевский А.С., Візель А.А. Перспективи фармакотерапії хронічної обструктивної хворобилегких: можливості комбінованих бронходилататорів і місце інгаляційних глюкокортикостероїдів. Висновок Ради експертів // Пульмонологія. 2016. т.26, №1. С.65-72.

5. Авдєєв С., Белевский А.С., Айсанов З.Р. Можливості інгаляційної терапії щодо попередження загострень хронічної обструктивної хвороби легень. Висновок Ради експертів Російського респіраторного товариства // Пульмонологія. 2018. Т.28, №3. С.368-380.

6. Авдєєв С., Белевский А.С., Єжов А.В. Терапевтична тактика і підходи до лікування пацієнтів із загостреннями хронічної обструктивної хвороби легень в Російській Федерації: підсумкові результати наглядової многоцентрового неінтервенційних дослідження NIS CLOUD//Пульмонологія. 2018. Т.28, №4. С.411-423.

7. Айсанов З.Р., Авдєєв С., Архипов В.В. Національні клінічні рекомендації з діагностики та лікування хронічної обструктивної хвороби легенів: алгоритм прийняття клінічних рішень // Пульмонологія. 2017. т.27. №1. С.13-20.

8. Антонов Н. С. Хронічні обструктивні захворювання легень: діагностика, лікування та профілактика / Н. С. Антонов. - Москва, 2002. - 46

9. Барабанова Е.Н., Колонтарева Ю.М. Інгаляційні глюкокортикоїди / довготривалі β2-агоністи в лікуванні хронічної обструктивної хвороби легень: дискусія триває // Пульмонологія. 2016.Т.26, №3. С.357-363.

10. Белевский А.С. Клініко-економічна ефективність терапії хронічної обструктивної хвороби легень // Пульмонологія. 2016. т.26, №1. С.73-78.

11. Візель А.А., Візель І.Ю. Епоха подвійний бронходилатації: перші прямі порівняння і метааналізи //Пульмонологія. 2018. Т.28, №1. С.96-103.

12. Гранстрем О.К. Динамика биомаркеров ишемизации мозга при дисциркуляторной енцефалопатии на фоне лечения кортексином / О.К. Гранстрем, С.А. Дамбинова // Журнал неврології ім.. Б.М. Маньковського 2015. — № 2. — С. 21—25.

13. Гринштейн Ю. І. Хронічна обструктивна хвороба легенів: практичне керівництво для врачейкурсантов / Ю. І. Грінштейн. - Красноярськ: КрасГМУ, 2009. - 79 с.

14. Демко І.В., Корчагін Е.Е., Гордєєва Н.В., Крапошіна А.Ю., Соловйова І.А. досвід вакцинопрофілактики пневмококової інфекції у дорослих на прикладі Красноярського краю // Пульмонологія. 2017. т.27, №1.

С.21-28.

15. Зирянов С.К., Дьяков І.М. Фармакоекономічних оцінка подвійний бронходілатаціонних терапії у пацієнтів з хронічними обструктивними захворюваннями легень // Пульмонологія. 2018 Т.28, №1. С.61-68.

16. Зирянов С.К., Затолочіна К.Е., Чельцов В.В. Чи можлива взаємозамінність лікарських препаратів для інгаляційного застосування? //

Пульмонологія. 2017. т.27, №4. С.529-536.

17. Зирянов С.К., Затолочіна К.Е., Чельцов В.В. Чи можлива взаємозамінність лікарських препаратів для інгаляційного застосування? // Пульмонологія. 2017. т.27, №4. С.529-536.

18. Ігнатова Г.Л., Антонов В.М. ятирічний аналіз ефективності вакцинації пневмококової інфекції у пацієнтів з хронічними обструктивними захворюваннями легень // Пульмонологія. 2018. Т.28, №2. С.185-192.

19. Карло В А. Дисциркуляторная енцефалопатия у больных артериальной гипертензией / В.А. Карлов, Ю.А. Куликов, Н.Л. Ильина, Н.В.

Грабовская // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 1997.

— Т. 97. — С. 23-26.

20. Краснова О. В. Спогади старих людей: розповідь історий, біографія і терапія; / О. В. Краснова //Психологія зрілості і старіння. - М., 2002. - № 2 (17). -С. 111-125.

21. Кунцевська І.В. Особливості порушення венозного кровоточу головного мозку і його корекції у хворих з хронічними обструктивними захворюваннями легень / І.В. Кунцевська // Таврійський медико биологичеких вісник. - 2013. -Том 16, № 3. - С.83-86.

22. Лещенко І. В. Сучасні проблеми діагностики хронічної обструктивної хвороби легень / І. В. Лещенко, С. І. Овчаренко // Пульмонологія. - 2003. - № 4. - С. 160-164.

23. Литвиненко И.В. Особенности неврологической семиотики при хронической осбструктивной болезни легких / И.В. Литвиненко // Успехи геронтологии.—2011.—№2.—С.325—330.

24. Лихачова Р. Я. Стан амбулаторно-поліклінічної допомоги хворим

із захворюваннями органів дихання / Р. Я. Лихачова, Т. В. Денисова, Л. К. Зеленкова // Пульмонологія. - 2004. - № 1. - С. 45-48.

25. Никитин Ю.М. Ультразвуковая допплеровская диагностика в клинике / Ю.М. Никитин, А.И. Труханов . – Иваново: МИК. — 2004. – 496 с.

26. Овчаренко С. І. Алгоритм лікування хворих хронічними обструктивними хворобами легень / С. І. Овчаренко, І. В. Литвинова, І. В.

Лещенко // Русс. медичного. журн. - 2004. - Т. 12, № 7. - С. 489-491

27. Овчаренко С. І. Особливості хронічної обструктивної хвороби легень у жінок / С. І. Овчаренко, В. А. Капустіна // Consilium medicum. - 2009. - Т. 11, № 3. - С. 5-13.

28. Овчаренко С.І., Візель А.А., Гамова І.В., Добротін І.С., Загидуллин ш.з., купатися В.І., Недашківська Н.Г., Постникова Л.Б., Уханова О.П., Фассахов Р.С., Хамітов Р.Ф. Місце фіксованої комбінації будесонід / формотерол в лікуванні хронічної обструктивної хвороби легень стабільного

перебігу. Висновок ради експертів Приволзького федерального округу Російської Федерації // Пульмонологія. 2017. т.27, №1. С.114-121.

29. Островський М. М. До питання поліморбідності та комор бідності хворого на ХОЗЛ / М. М. Островський, П. Р. Герич // Український пульмонологічній журнал. - 2011. - № 4. - С. 19-24.

30. Передерій В.Г., Ткач С.М. КЛІНІЧНІ ЛЕКЦІЇ З ВНУТРІШНІХ ХВОРОБ. Т.1(укр. та рос. мовами).

31. Петров В. Г. Лікувальна фізична культура при бронхотичній формі хронічного обструктивного захворювання легенів / В. Г. Петров, О. В. Без'язична, О. В. Клітар // Фізична реабілітація та рекреаційно-оздоровчі

технології.–016.–№2.–С52–53.

32. Пєрєдєрий В.Г., Ткач С.М. Основи внутрішньої медицини. Том 1.«Ендокринологія. Гастроентерологія. Пульмонологія. Гематологія» (укр. та

рос. мовами).

33. Приходько В. Ю. Хронічні обструктивні захворювання легень у

людей літнього віку. Лікування загострень / В. Ю. Приходько // Семейная медицина. – 2016. – № 1(63). – С. 82–89.

34. Пропедевтика внутрішніх хвороб. Підручник / В.Ф. Москаленко.

І.І. Сахарчук, П.Ф. Дудка та і.; За ред. член-кор АМН України, проф. В.Ф. Москаленка,проф.І.І.Сахарчука.

35. Савельєва Л.А. Особливості венозного відтоку від головного мозку, за даними магнітно-резонансної ангіографії / Л.А. Савельєва, А.А. Кожухів // Вісник Новосибірського державного університету. - 2009. - № 7. - С.36-40

36. Смирнова М. С. Хронічна обструктивна хвороба легень: геріатричний аспекти / М. С. Смирнова, П. А. Воробйова // Клінічна геронтологія. - 2005. - Т. 11, № 5. - С. 32-42

37. Тодоріко Л.Д. Роль функціонального стану щитоподібної залози, тиреотропної функції гіпофіза та кортизолу в розвитку анемічного синдрому при хронічних обструктивних захворюваннях легень у хворих літнього та старечого віку / Л.Д. Тодоріко // Галицький лікарський вісник. — 2008. — Т. 15,№2.—С.71—74.

38. Фактори ризику хронічної обструктивної хвороби легень / Т. В. Івчік, А. Н. Кокосів, Е. Д. Янчина [и др.] // Пульмонологія. - 2003. - № 3. - С. 6-15.

39. Фещенко Ю. І. Нова редакція глобальної ініціативи по ХОЗЛ / Ю. І. Фещенко // Український пульмонологічній журнал. - 2012. - № 2. - С. 6-8.

40. Хронічна обструктивна хвороба легень / А. Р. Татарський, С. Л. Бабак, А. В. Кирюхін [и др.] //Consilium medicum. - 2004. - Т. 6, № 4. - С. 259-263.

41. Agusti A. G. N. Systemic eff ects of chronic obstructive pulmonary disease / A. G. N. Agusti, A. Noguera, J. Sauleda // Eur. Respir. J. – 2003. – Vol. 21. – P. 347–360.

42. Agusti A. NF-kappaB activation and iNOS upregulation in skeletal muscle of patients with COPD and low body weight / A. Agusti, M. Morla, J. Sauleda,C.Saus//Thorax.—2004.—№59.—P.483—487.

43. Agusti A.G. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease / A.G. Agusti // Eur. Respir. J. — 2003. — № 21. — P. 347—360.

44. Agusti A.G. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease / A.G. Agusti // Proc. Am. Thorac Soc. — 2005. — № 2. — P. 367—370.

45. Andreassen H. Chronic obstructive pulmonary disease as a systemic disease: an epidemiological perspective [Text] / H. Andreassen, J. Vestbo // Eur. Respir. J. – 2003. – Vol. 22(46-suppl)

46. Arterial stiffness and osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease / R. Sabit, C. E. Bolton, P. H. Edwards [et al.] // Am J. Respir. Crit. Care Med. – 2007. – № 175. – P. 1259–1265

47. British Thoracic Society. Guidelines for the management of COPD // Thorax. – 1997. – Vol. 52. – P. S1–S28.

48. Cellular and structural bases of chronic obstructive pulmonary disease / M. Saetta, G. Turato, P. Maestrelli [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care. Med. – 2001. – № 163. – P. 1304–1309 .

49. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance: United States, 1971–2000 / D. M. Mannino, D. M. Homa, L. J. Akinbami [et al.] // MMWR Surveill. Summ. – 2002. – № 6. – P. 1–16.

50. Complex chronic comorbidities of COPD / L. M. Fabbri, F. Luppi, B. Beghé, K. F. Rabe // European Respiratory Journal. – 2008. – Vol. 31, № 1. – P. 204–212.

51. Fiovaranti M. Chronic obstructive pulmonary disease and associated patterns of memory decline / M. Fiovaranti, D. Nacca // Dementia. — 1995. — № 36. — P. 39— 48.

52. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease.

53. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (UPDATED 2006) Global Initiative for

Chronic Obstructive Lung Disease.

54. Ito K. COPD as a disease of accelerated lung aging / K. Ito, P. J. Barnes // Chest. – 2009. – Vol. 135, № 1. – P. 173–180.

55. John, M. Anemia and inflammation in COPD / M. John, S. Hoernig, W. Dochner // Chest. — 2005. — Vol. 127. — P. 825–829.

56. Jones P.W. Depression in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Common Concomitant Disease / P.W. Jones // Am. J. Respir. Crit. Care Med.

2011. — № 183. — P. 562—563.

57. Kanazawa H. Deletion polymorphisms in the angiotensin converting enzyme gene are associated with pulmonary hypertension evoked by exercise challenge in patients with chronic obstructive pulmonary disease / H. Kanazawa, T. Okamoto, K. Hirata, J. Yoshikawa // Am J Respir Crit Care Med. — 2000. — № 162. — P. 1235—1238.

58. Kirkil G. The evaluation of cognitive functions with P300 test for chronic obstructive pulmonary disease patients in attack and stable period / G.Kirkil, T.Tug, E. Ozel [et al.] // Clinical Neurology and Neurosurgery. — 2007. — № 109. — P. 553— 560.

59. Klink M.E. The relation of sleep complaints to respiratory symptoms in a general population / M.E. Klink, R. Dodge, S.F. Quan // Chest. —1994. — № 105. — P. 151.

60. Koechlin C. Hypoxaemia enhances peripheral muscle oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease / C. Koechlin, F. Maltais, D. Saey [et al.] // Thorax. — 2005. — № 60. — P. 834—841.

61. Kohkhar N. Hyperuricemia and gout in secondary polycythemia due to chronic obstructive pulmonary disease / N. Kohkhar // J. Rheumatol. — 1980. — № 7. — P. 114—116.

62. Kozora E. Cognitive improvement following rehabilitation in patients with COPD / E. Kozora, B. Make // Chest. — 2000. — № 117(5 Suppl 1). — P. 249—252.

63. Lee P. Emphysema in nonsmokers: alpha 1-antitrypsin defi ciency and other causes / P. Lee, T. R. Gildea, J. K. Stoller // Cleve Clin. J. Med. – 2002. – № 69. – P. 928–946.

64. Mahler, D. A. Efficacy and safety of a monoclonal antibody recognizing interleukin-8 in COPD: a pilot study [Text] / D. A. Mahler, S. Huang, M. Tabrizi, G. M. Bell // Chest. — 2004. — Vol. 126. — P. 926–934.

65. Mannino D. M. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends / D. M. Mannino, A. S. Buist // Lancet. – 2007. – №. 370. – P. 765–773.

66. Pistelli, R. Determinants of prognosis of COPD in the elderly: mucus hypersecretion, infections, cardiovascular comorbidity [Text] / R. Pistelli, P. Lange, D. I. Miller // Eur. Respir. J. — 2003. — Vol. 21 (Suppl. 40). — P. 10s–14s.

67. Prevalence of comorbidity in patients with a chronic airway obstruction and controls over the age of 40 / J. G. van Manen, P. J. Bindels, C. J. Jzermans [et al.] // J. Clin. Epidemiol. – 2001. – № 54(3). – P. 287–293.

68. Rana, J. S. Chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and risk of type 2 diabetes in women [Text] / J. S. Rana, M. A. Mittleman, J. Sheikh // Diabetes Care. — 2004. — Vol. 27. — P. 2478–2484.

69. Similowski, T. The potential impact of anemia disease in COPD/ T. Similowski, A. Agusti, W. Mac Nee, B. Schonhofer // Eur. Respir. J. — 2006. — Vol. 27. — P. 390–396.

70. Smoking cessation programs targeted to women: a systematic review / I. Torchalla, C. T. Okoli, J. L. Bottorff [et al.] // Women Health. – 2012. – №. 1. – P. 32–54.

71. Soriano J. B. Chronic obstructive pulmonary disease: a worldwide problem / J. B. Soriano, B. Lamprecht // Med. Clin. North. Am. – 2012. – №. 4. – P. 671–680.

72. Steens R. Effects of Zolpidem and triazolam on sleep and respiration in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease / R. Steens [et al.] // Sleep.—1993.—№ 16. — P. 318—326.

73. Stoller J. K. Alpha-1-antitripsin defi ciency / J. K. Stoller, L. S. Aboussouan // Lancet. – 2005. – № 365. – P. 2225–2236.

74. Swallow E.B. Quadriceps strength predicts mortality in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease / E.B. Swallow, D. Reyes, N.S. Hopkinson [et al.] // Thorax. — 2007. — № 62. — P. 115—120.

75. The association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis [Text] / Gan W. Q., Man S. F., Senthilselvan A., Sin D. D. // Thorax. — 2004. — Vol. 59. — P. 574–580.

76. Tkacova R. Increased adipose tissue expression of proinflammatory CD40, MKK4 and JNK in patients with very severe chronic obstructive pulmonary disease / R. Tkacova, J. Ukropec, P. Skyba [et al.] // Respiration. — 2010. — № 12. — P. 12— 15.

77. Trayhurn P. Hypoxia in adipose tissue: A basis for the dysregulation of tissue function in obesity? / P. Trayhurn, B.Wang, I.S.Wood // Br. J. Nutr. — 2008. — № 100. — P. 227—235.

78. Van Helvoort H.A. Supplemental oxygen prevents exercise-induced oxidative stress in muscle-wasted patients with chronic obstructive pulmonary disease / H.A.Van Helvoort, Y.F. Heijdra, L.M. Heunks [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2006. — № 173. — P. 1122—1129.

79. Verulashvili I. Vascular malformations of the brain venous system in children. Tbilisi State Medical University / I. Verulashvili, M. Kortushvili // Annals of Biomedicine, Research Education. Tbilisi (Georgia). — 2005. — № 2: Issue 1. — P. 24—29.

80. Wouters E. F. M. Chronic obstructive pulmonary disease. 5: systemic eff ects of COPD [Text] / E. F. M. Wouters // Thorax. – 2002. – Vol. 57. – P. 1067–1070.