

На правах рукописи

СЕМЕНДЯЕВА ЕЛЕНА ВАСИЛЬЕВНА

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕЧЕНИЯ,
ЛЕЧЕНИЕ И СОВРЕМЕННАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ
ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ,
СОЧЕТАННОЙ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ
И ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫМ РАССТРОЙСТВОМ**

14.01.04 – Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Донецк – 2020

Работа выполнена в Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», г. Донецк

Научный руководитель: доктор медицинских наук, доцент
Моногарова Надежда Егоровна

Официальные оппоненты: **Победённая Галина Павловна**
доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренней медицины, эндокринологии, пульмонологии, аллергологии ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки»

Белоглазов Владимир Алексеевич
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины №2 Медицинской академии им. С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»

Ведущая организация: Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, г. Донецк, МЗ ДНР

Защита состоится «_____» _____ 2020 года в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 01.010.02 при Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Дзержинского, 43 а, e-mail: spec-sovet-01-010-02@dnmu.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16 (<http://dnmu.ru/>).

Автореферат разослан «_____» _____ 2020 года.

Учёный секретарь
диссертационного совета Д 01.010.02

Щукина Е.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) из-за значительной распространенности является социально-значимым заболеванием, которое часто приводит к инвалидности и смерти больных (Фещенко Ю.И., 2013; Чучалин А.Г., 2014, 2018; Никитин В.А. и др., 2017; Гайнитдинова В.В., Авдеев С. Д., 2017). Предикторами летального исхода у больных ХОБЛ, наряду с длительностью заболевания более 10 лет, выраженной клинической симптоматикой заболевания и легочной гиперинфляцией, высокой частотой обострений за последний год, является наличие коморбидных заболеваний, среди которых наиболее частыми являются сердечно-сосудистые (Кароли Н.А., Ребров А.П., 2011; Овчаренко С.И., Галецкайте Я.К., 2012; Чучалин А.Г. и др., 2013; Герич П.Р., 2017; Капустник В.А. и др., 2017; Киселевич М.М. и др., 2018; Netman O. et al., 2018;). Частота встречаемости ХОБЛ и артериальной гипертензии (АГ) достигает значительных цифр (до 76 %), что вносит негативный вклад в развитие синдрома взаимного отягощения, который ограничивает стабилизацию ХОБЛ, ухудшает прогноз трудоспособности и жизни пациента (Григорьева Н.Ю., 2016, Биличенко Т.Н. и др., 2018; Ли В.В. и др., 2018). В основе коморбидности лежит тесная анатомо-физиологическая связь легочной и сердечно-сосудистой систем, которая определяет частую коморбидность ХОБЛ и АГ и их патогенетическую общность в виде системной гипоксемии, системного воспаления, эндотелиальной дисфункции, активации симпатической нервной системы, активация ренин-ангиотензин-альдостероной системы, оксидативного стресса (Гашинова К. Ю., 2013; Кароли Н. А. и др., 2013, 2017; Треумова С. И. и др., 2017; Никитин В. А., Попов А. В., 2018).

Взгляды на генез АГ при ХОБЛ неоднозначны (Яковлева Н.Ф. и др., 2013; Кароли Н.А., Долишняя Г.Р., 2013, 2015; Бородина М.А., 2017; Невзорова В.А. и др., 2018), но гипоксия при ХОБЛ усугубляет тяжесть и способствует прогрессированию уже существующей АГ, либо содействует ее становлению. Наличие у больных ХОБЛ сочетанной патологии в виде АГ существенно увеличивает общий сердечно-сосудистый риск, а также усиливает тревожно-депрессивные расстройства (ТДР) у пациентов (Маркин А.В. и др., 2014; Кушнир Г.М. и др., 2015; Будневский А.В., Малыш Е.Ю., 2017; Потешкина Н.Г. и др., 2017; Смирнова Л.Е. и др., 2018). Согласно клиническим рекомендациям группы экспертов – членов рабочей группы В26 Европейского объединения в области научных и технологических исследований при поддержке Европейского респираторного общества (ERS) и Европейского общества по изучению артериальной гипертензии (ESH) у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), прежде всего с АГ, по результатам сомнологического исследования установлено, что ночные эпизоды обструктивного апноэ сна (ОАС) сопровождаются острыми изменениями сердечно-сосудистой деятельности, к которым относятся значительные колебания артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС), а также эпизоды гипервентиляции (Parati G. et al., 2013; Маркин А.В. и др., 2014; Рагинене И.Г., Ахупкин Ф.А., 2014; Литвин А. Ю. и др., 2015; Крючкова О. Н. и др., 2019). ОАС имеет отдаленные последствия.

Если ОАС не лечить, то заболевание не только ухудшает эмоциональный статус и когнитивные способности, снижает качество жизни, повышает риск автомобильных аварий, но и является дополнительным фактором риска развития ССЗ. В европейских и североамериканских клинических рекомендациях по ведению АГ ОАС рассматривается как распространенное состояние, меняющее течение этого заболевания. В частности, увеличивается объем доказательств того, что у больных рефрактерной АГ, сохраняющейся в ночное время (non-dipper), следует учитывать возможность сопутствующего ОАС и комбинированного лечения обоих состояний (Parati G., Lombardi C., Hedner J. et al., 2013; Бузунов Р.В. и др., 2013). Распространенность АГ у больных с ОАС варьирует от 35 до 80 % и, по-видимому, зависит от тяжести ОАС. Более 60% больных с индексом дыхательных расстройств > 30 страдают АГ. И наоборот, около 40% больных АГ имеют ОАС (Calhoun D.A., 2010). Учитывая взаимосвязь ОАС и АГ, важно выявить механизмы, определяющие её, а также связь между ОАС с поражением органа-мишени и повышение сердечно-сосудистого риска у таких больных. Вероятные механизмы этих взаимоотношений – это нарушения вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы (ССС) как в ночное, так и в дневное время (Яковлев А.В. и др., 2013; Чазова И.Е. и др., 2018). Нарушение механики дыхания – неэффективное инспираторное усилие приводящее к резкому прогрессирующему снижению внутригрудного давления – может оказывать значительное влияние на кровенаполнение желудочков и стимуляцию вагусных рецепторов грудной клетки (Ziegler M.G. et al., 2011; Lombardi C., Parati G., Corneli P. et al., 2013). ОАС повышает риск инсульта независимо от других цереброваскулярных факторов риска (Carampangan D.J. et al., 2010; Redline S. et al., 2010).

Депрессивные расстройства, по данным ВОЗ, являются частыми формами психической патологии, от которых страдают от 3,1 до 20 % взрослого населения (Довгань А.О. и др., 2017;). Для депрессии характерна высокая степень коморбидности с соматическими заболеваниями, в частности, с ХОБЛ (Фещенко Ю.И.та ин., 2013; Кожевникова С.А. и др., 2016; Юсупалиева М.М. и др., 2017). Депрессию рассматривают как наиболее частую форму психической патологии, существенно отягощающую течение ХОБЛ (Чучалин А.Г. и др., 2014; Андреева Е.А. и др., 2017). При стабильном течении ХОБЛ тревожно-депрессивные нарушения отмечаются в 10–42 % случаев, а у пациентов, недавно перенесших обострение, их частота колеблется от 19,4 до 50 %. Несмотря на столь частую коморбидность психических расстройств при ХОБЛ, их диагностике и лечению уделяется мало внимания, что способствует повышению риска повторных госпитализаций и большей длительности пребывания больных в стационаре (Галецкайте Я.К., 2014; Гопко О.Ф. и др., 2017). Коморбидность с депрессией является важным фактором низкого качества жизни у пациентов с ХОБЛ, низкой комплаентности, снижения приверженности к проводимому лечению, прогрессирования, частых обострений, формирования осложнений и фатальных исходов (Галкина И.П., 2017; Никитин В.А. и др., 2017; Перцева Т.А. и др., 2018).

Сочетание ХОБЛ и АГ повышает уровень психоэмоциональных расстройств: у больных наблюдается повышенный уровень тревожности и депрессии наряду с более низкими показателями бронхиальной проходимости – ОФВ₁, ФЖЕЛ, более

выраженной одышкой, низкой комплаентностью, увеличением частоты госпитализаций, низкой толерантностью к физическим нагрузкам (Кожевникова С.А. и др., 2016).

Улучшение диагностики и лечения сочетания ХОБЛ, АГ и ТДР является важной задачей для повышения качества и продолжительности жизни пациентов с такой коморбидностью.

Степень разработанности проблемы исследования. В доступной литературе нашли достаточное отражение сведения о клиническом течении, патогенезе ХОБЛ, АГ (Чучалин А.Г., 2004-2016; Н.А.Кароли и др., 2007-2011; Рекалова О.М., и др., 2015; Фещенко Ю.И., 2011-2013; Перцева Т.А. 2008- 2013; Шпагина Л. А., Котова О. С., 2018; Никитин В.А. и др., 2017; Чучалин А.Г., Цеймах И.Я. и др., 2018), особенностях диагностики и лечения каждой из коморбидных составляющих (Mancia G. et al., 2013; Sharman J.E. et al., 2016; Соодаева С.К. и др., 2017; Галкина И.П., 2017; Кушаева М. Э. и др., 2018; Никитин В. А., Попов А. В., 2018; Виткина Т.И. и др., 2018). Продолжают разрабатываться методики и методы лечения коморбидности ХОБЛ и АГ (Мостовой Ю.М., Распутіна Л.В., 2010; Чучалин А.Г., 2014; Скибицкий В.В. и др., 2017; Zou D. et al., 2010; Mourad J.J., 2017; Da J., Zhang Z. et al., 2018; GOLD, 2018). Современными исследованиями доказана частая встречаемость ТДР при ХОБЛ (Зулкарнеев Р.Х. и др., 2018; Гребенникова В.В., 2018; Горблянский Ю.В. и др., 2018), сочетании ХОБЛ и АГ (Зарубина Е.Г., Шалдыбина Ю.Э., 2017; Скибицкий В.В. и др., 2017), отмечена роль спонтанного сонного апноэ при этих заболеваниях (Бабак и др., 2010; Литвин и др., 2009; Цой У.А. и др., 2015), акцентирована важность лечения АГ и ТДР при ХОБЛ (Строкова Е.В. и др., 2012; Юсупалиева М.М., Юсупалиев А.У., 2016; Юсупалиева М.М., Гришин М.Н., 2017; Мартынюк К. И. и др., 2018). Однако, клинические особенности ХОБЛ, сочетанной с АГ и ТДР, патогенез такого сочетания, требуют дальнейшего изучения для повышения эффективности лечения больных, снижения частоты обострений ХОБЛ и стабилизации АД, снижения вероятности развития осложнений и улучшения физической реабилитации таких больных, повышение их социальной активности и качества жизни, а также комплаентности.

Цель исследования – повышение эффективности лечения ХОБЛ, сочетанной с АГ и ТДР на основе изучения клинико-патогенетических особенностей такой коморбидности.

Задачи исследования:

1. Охарактеризовать клиническое течение ХОБЛ, сочетанной с АГ и ТДР.
2. Изучить содержание продуктов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в сыворотке крови больных ХОБЛ, сочетанной с АГ и ТДР.
3. Определить содержание оксида азота в выдыхаемом воздухе и метаболитов оксида азота в сыворотке крови больных ХОБЛ, сочетанной с АГ и ТДР.
4. Оценить состояние клеточного, гуморального и неспецифического иммунитета у пациентов с ХОБЛ, сочетанной с АГ и ТДР.
5. Оценить по данным сомнологического исследования возможный риск от

кардиоваскулярных событий у больных ХОБЛ в сочетании с АГ и при наличии ТДР.

6. Проанализировать эффективность применения L-аргинина в лечении обострения ХОБЛ, сочетанной с АГ и ТДР, и препарата глицина – при амбулаторном ведении этих больных.

Объект исследования: ХОБЛ, сочетанная с АГ и ТДР на фоне комплексной терапии, включающей применение L-аргинина.

Предмет исследования: эффективность комплексного лечения и медицинской реабилитации больных с ХОБЛ, сочетанной с АГ и ТДР, показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы, клеточного и гуморального иммунитета, неспецифической иммунорезистентности больных с данной патологией; эффективность L-аргинина в комплексном лечении обострения ХОБЛ, сочетанной с АГ и ТДР, и препарата глицина в медицинской реабилитации таких больных.

Научная новизна исследования

В рамках проведенного исследования установлены возможности дальнейшего развития представления о клиническом течении ХОБЛ, сочетанной с АГ и ТДР в виде наличия диффузного слизисто-гнойного эндобронхита в 87 % случаев, легочной недостаточности II степени в 80 % случаев, суточного профиля АД «non dipper» в 69,8 % случаев, «night picker» – в 17,4% случаев, повышении уровня реактивной тревожности в 1,2 раза по сравнению с больными ХОБЛ и в 1,5 раза – с больными АГ, личностной тревожности, соответственно, в 1,2 раза ($p < 0,05$) и в 1,3 раза ($p < 0,05$), уровня депрессии – в 1,2 раза ($p < 0,05$) и в 1,4 раза ($p < 0,05$).

Впервые у пациентов с ХОБЛ, АГ и ТДР была показана взаимосвязь выраженности депрессии и активности дисметаболических процессов в организме больных в виде оксидантного и нитрозивного стрессов. Впервые было продемонстрировано, что при сочетании ХОБЛ, АГ и ТДР количество метаболитов оксида азота в сыворотке крови при ЛН II степени у пациентов снижено по сравнению с больными ХОБЛ без АГ и ТДР. Установлено, что у пациентов с ХОБЛ, сочетанной с АГ и ТДР отмечается вторичная иммунная недостаточность за счет специфической и неспецифической иммунной защиты. Впервые было показано, что системное воспаление у пациентов с ХОБЛ, сочетанной с АГ и ТДР, усиливается иммунокомплексным компонентом. Впервые было проведено сомнологическое исследование у больных ХОБЛ в сочетании с АГ и ТДР с определением индекса апноэ / гипопноэ, десатурации и кардиоваскулярного риска. Впервые было продемонстрировано, что базисные средства лечения обострения ХОБЛ и АГ не устраняют выраженности ТДР, его влияния на физическую активность и основные патогенетические звенья сочетанных болезней у пациентов и доказана клиническая и патогенетическая эффективность препарата L-аргинина в лечении обострения ХОБЛ, сочетанной с АГ и ТДР, и препарата глицина – на амбулаторном этапе ведения таких больных.

Теоретическая и практическая значимость работы

Выявленные клинические и патогенетические особенности сочетания ХОБЛ с АГ и ТДР, расширяют и углубляют теоретическое понимание и восприятие

общих звеньев механизма развития сочетанной патологии, позволяют объяснить возникающие проявления синдромов взаимного отягощения. Установлены показатели диеновых конъюгат (ДК), малонового диальдегида (МДА), оксида азота (NO_x) в выдыхаемом воздухе характеризующие выраженность патологических процессов, и потенциально недостаточную эффективность базисных средств терапии обострения ХОБЛ, сочетанной с АГ и ТДР. Разработаны и апробированы эффективные способы включения L-аргинина в комплексное лечение больных с обострением ХОБЛ, сочетанной с АГ и ТДР, и препарата глицина – в медицинской реабилитации больных с такой коморбидностью, которые позволили не только достигнуть большего эффекта лечения, но и изменить суточный негативный профиль АД у 12 % больных на более благоприятный. Научные результаты, полученные в диссертации, внедрены в практическую деятельность терапевтических отделений и в учебный процесс кафедр терапевтического профиля.

Методология и методы исследования: общеклинические (жалобы, детальный сбор анамнеза, объективное исследование, измерение уровней АД, оценка по стандартным методикам уровней глюкозы, общего холестерина, холестерина, липопротеинов низкой и высокой плотности, триглицеридов, билирубина, аминотрансфераз, показателей системы «перекисное окисление липидов-антиоксидантная защита», уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе и суммарных метаболитов оксида азота с занесением полученных показателей в формализованную карту пациента); инструментальные – стандартная электрокардиограмма (ЭКГ) в 12 отведениях, фибробронхоскопия, рентгенография, МСКТ, спирометрия, сомнологическое обследование; анкетирование по шкалам mMRC, САТ-теста, шкалы тревожности Спилбергера-Ханина, депрессии Бека, респираторная полиграфия, статистические.

Положения, выносимые на защиту

1. Клиническое течение ХОБЛ, сочетанной с АГ и ТДР, характеризуется более тяжелым течением, чем каждая из болезней, и синдромом взаимного отягощения.

2. У пациентов с ХОБЛ, сочетанной с АГ и ТДР, в период обострения ХОБЛ отмечается оксидантный стресс, который в полном объеме не устраняют базисные средства лечения ХОБЛ и АГ.

3. У больных с ХОБЛ, сочетанной с АГ и ТДР, в 80% случаев диагностируется ЛН II степени со сниженным количеством метаболитов оксида азота в выдыхаемом воздухе и в сыворотке крови.

4. Период обострения ХОБЛ, сочетанной с АГ и ТДР, сопровождается развитием вторичной иммунной недостаточности и системного воспаления с активацией его иммунокомплексного компонента.

5. При проведении сомнологического обследования у больных ХОБЛ в сочетании с АГ и ТДР отмечается достоверное увеличение индекса десатурации, выраженный синдром апное-гипопное, высокий кардиоваскулярный риск.

6. Введение препаратов L-аргинина и глицина позволило уменьшить выраженность выявленных патологических сдвигов, повысить физическую активность пациентов и изменить суточный профиль АД у больных на более

благоприятный в 12% случаев.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов, изложенных в диссертационной работе, обусловлена использованием современных, метрологически поверенных средств и методов измерений, что подтверждается достаточным объемом клинического материала, использованием методик, адекватных поставленным задачам и применением современных методов статистического анализа для медицинских исследований. Положения, изложенные в диссертации, построены на достаточно изученных, проверяемых фактах, они согласуются с имеющимися опубликованными данными.

Результаты работы были представлены на научно-практических конференциях IV Съезде фтизиатров и пульмонологов Украины (Киев, 2008); научно-практических конференциях с международным участием 20th International Congress 2008 of European Respiratory Society (Berlin, 2008); 21th International Annual Congress 2011 of European Respiratory Society (Amsterdam, 2011); «Здоровье работающих» (Донецк, 2011; Донецк, 2012); 23th International Annual Congress 2013 of European Respiratory Society (Barcelona, 2013); 24th International Congress 2014 of European Respiratory Society (Munich, 2014); Международной научно-практической конференции «Медицина военного времени. Донбасс 2014-2015» (Донецк, 2015); Конкурсе молодых ученых XXVI Национального Конгресса по болезням органов дыхания (Москва, 2016); XXVII-XXIX Национальных Конгрессах по болезням органов дыхания (Санкт-Петербург, 2017; Москва, 2018; Москва, 2019); II-III Международных медицинских форумах Донбасса «Наука побеждать... болезнь» (Донецк, 2018; Донецк, 2019); заседаниях общества пульмонологов ДНР (Донецк, 2017-2019). Работы по теме диссертации были доложены на симпозиумах Европейского Респираторного общества и награждены Золотой Премией в Берлине 2008г. и Серебряной Премией в Барселоне 2013г.

Внедрение в практику результатов исследования. Материалы работы внедрены в практику лечебных учреждений – Донецкого клинического территориального медицинского объединения, Республиканскую клиническую больницу профзаболеваний, Городскую клиническую больницу № 2 «Энергетик» г. Донецка, Городскую клиническую больницу № 23 г. Донецка, а также в педагогический процесс ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького» и ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки».

Публикации. По теме диссертации опубликовано 24 печатных работ, в том числе 1 методическое указание, 11 статей, из них 5 – включены в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Донецкой Народной Республики, Украины, Российской Федерации для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук. 13 работ апробационного характера – статьи и тезисы в специализированных медицинских изданиях, из них 4 – в зарубежных изданиях.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на русском языке на 171 странице текста компьютерного набора и состоит из введения, обзора литературы, 6 разделов собственных исследований, анализа и обобщения

полученных результатов, заключения и практических рекомендаций. Диссертационная работа иллюстрирована __ рисунками, __ таблицами. Список литературы содержит 254 источника.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы исследования. Под наблюдением находились 189 пациентов средний возраст которых составил $52,3 \pm 3,4$ лет, среди них 160 мужчин (84,7%), 29 женщин (15,3%). Основную группу составили 86 пациентов с ХОБЛ клинической группы В (GOLD II), сочетанной с АГ I стадии, 1-2 степени и ТДР. В I контрольную группу вошел 71 больной с обострением ХОБЛ, во II контрольную группу вошли 32 человека с АГ I стадии, 1-2 степени. Все больные ХОБЛ были курильщиками с индексом курения $20,4 \pm 2,5$ пачка-лет. Длительность проявлений ХОБЛ равнялась $6,4 \pm 0,8$ лет. Стаж болезни АГ в основной группе был равным $3,2 \pm 0,3$ лет, а во II контрольной группе составлял $8,4 \pm 0,6$ лет. Больные основной группы соответственно виду лечения были разделены на две подгруппы, в том числе 45 больных - подгруппа «а» и 41 пациент - подгруппа «б». Больные подгруппы «а» получали лечение ХОБЛ, согласно протоколам, которое условно было обозначено как базисное. Больным подгруппы «б» дополнительно к базисным средствам лечения, назначали препарат L-аргинина и глицин. Для сравнения результатов исследования с практически здоровыми лицами были обследованы 36 человек, сравнимых с группой пациентов по полу и возрасту.

Критериями включения в исследование, кроме наличия диагностированных болезней, были: согласие на участие в исследовании, ХОБЛ клинической группы В, АГ I стадии и 1-2 степени, приверженность к предложенному варианту лечения.

Критериями исключения были наличие бронхиальной астмы, ХОБЛ других клинических групп, тяжелые сопутствующие заболевания печени, почек, желудочно-кишечного тракта, сахарный диабет, отказ от участия в исследовании, ненадлежащее выполнение рекомендаций относительно обследования и лечения, злоупотребление алкоголем и наркотическими веществами, наличие психических заболеваний.

Диагностика, подразделение ХОБЛ и АГ и лечение всех больных осуществлялось на основании рекомендаций и классификаций отечественных экспертов. Наличие и степень АГ устанавливали согласно рекомендаций Российского Кардиологического общества (Чазова И.Е. и др., 2016). Больные подгруппы «а» получали лечение обострения ХОБЛ, сочетанной с АГ и тревожно-депрессивным расстройством, согласно протоколам, которое было условно обозначено как базисное: назначение бронхолитиков короткого и пролонгированного действия при помощи небулайзера «Omron X» или доставочных устройств, антибиотиков, системных и ингаляционных глюкокортикостероидов (ГКС), муколитические и мукорегуляторные средства, гипотензивные препараты (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или антагонисты калия дигидропиридинового ряда пролонгированные). Больным подгруппы «б» дополнительно к базисным средствам лечения обострения ХОБЛ, сочетанной с АГ, и ТДР, назначали препарат L-аргинина «Тивортин» по 100 мл

внутривенно капельно 1 раз в день в течение 10 дней и глицин-форте по 1 таб. 1 раз/сутки на амбулаторном этапе. Все дополнительные препараты, включенные в базисное лечение, хорошо переносились больными, побочного действия отмечено не было.

У всех больных оценивали жалобы, проводили детальный сбор анамнеза, выполняли объективное обследование, измеряли уровни АД, проводили анкетирование и ночное сомнологическое обследование. Клиническое обследование пациентов проводили в первые 1-2 дня пребывания в стационаре и при выписке. Для оценки респираторного синдрома у больных с ХОБЛ, независимо от наличия АГ или ТДР, использовали шкалы mMRC и САТ-теста. Психологические расстройства оценивали по опроснику тревожности Спилбергера-Ханина и шкале депрессии Бека. Объем лабораторных исследований включал определение общеклинических (анализы крови, мочи, мокроты) и биохимических показателей: уровни глюкозы, липопротеидов (Камышников В.С., 2004), суммарных метаболитов оксида азота NO_x в выдыхаемом воздухе и сыворотке крови по методике L.C. Griess et al. (1982). Исследование продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) мембран эритроцитов включало определение уровня ДК (И.Д. Стальная, 1977) и МДА (по методу И. Д. Стальной, Т. Г. Гариашвили). Исследование церулоплазмينا (ЦП) проводили методом N. A. Rawin в модификации В. Г. Колб, В. С. Камышникова, 1971. Функциональную активность В-лимфоцитов определяли по уровню продукции сывороточных иммуноглобулинов (Ig) классов IgA, IgM, IgG в супернатанте центрифугированной сыворотки крови методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем «Roche» на биохимическом анализаторе-фотометре Спектрофотометр СФ-26 (ЛОМО, Россия).

Определение уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) осуществляли по методике V. Haskova (1977) в модификации К.А. Максимович, В.В. Желтвай, 1995. Фенотипирование лимфоцитов для определения CD3+, CD22+, CD4+, CD8+, CD316+, CD25+ проводили с использованием наборов моноклональных антител BD Simultest (США). Для изучения функции внешнего дыхания (ФВД) применялся компьютерный спирометр «MasterScope СТ» (Eric Jaeger, Германия). Электрокардиографическое исследование проводили диагностическим комплексом «CARDIO УСЭКГ-01» (Metecol, Украина). Сатурацию кислорода (SpO_2) у пациентов измеряли прибором «Ютасокси – 200» (Utas, Украина). Измерение АД осуществляли аппаратом «Omron M6 Comfort» (Omron, Япония). Бронхоскопическое исследование – бронхоскопом «Олимпус» BF TYPE TE 2 (Япония). Для обнаружения респираторных и кардиологических нарушений во время сна и сопутствующих факторов риска с целью диагностики и контроля состояния использовалась кардио-респираторная система записи и анализа биосигналов пациента во время сна «SOMNOcheck micro CARDIO» (Weinmann, Германия).

Математическая обработка полученных данных проводилась в несколько этапов с использованием адекватных каждому этапу работы методов статистической обработки экспериментального материала. Для статистической обработки результатов исследования были применены базовые методы

математической статистики: описательная статистика, парные и множественные сравнения. Обязательным этапом обработки результатов было изучение соответствия собранного статистического материала нормальному закону распределения. В случае отклонения эмпирического закона распределения от нормального использовались непараметрические методы анализа. Групповые показатели описательной статистики рассчитывали следующим образом: для нормального распределения - среднюю арифметическую величину (M), ошибку средней арифметической величины (m), стандартное отклонение (SD), минимум (min) и максимум (max) значений в выборке; для ненормального распределения определяли медиану (Me), нижний (q25) и верхний квартили (q75). Категориальные данные представляли в виде процентов (%). Для сравнения показателей групп между собой использовали тест Манна-Уитни, для сравнения данных внутри групп – критерий Вилкоксона. С целью установления различия в группах сравнения по отдельным клиническим критериям рассчитывали Н-критерий Крускала-Уоллиса. Во всех случаях в качестве критического уровня значимости принималось значение 0,05. Нулевую гипотезу о равенстве значений признаков отвергали и различия между сравниваемыми показателями считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования. У пациентов основной группы до обострения результат опроса по шкале mMRC составил $3,1 \pm 0,3$ балла, результат САТ-теста был равным $18,7 \pm 0,6$ баллов, количество обострений в год достигало $0,9 \pm 0,2$ случая, у больных I контрольной группы – $0,9 \pm 0,3$ случаев ($p > 0,05$). Уровень ОФВ₁ при поступлении в стационар – $52,8 \pm 3,7\%$, результат теста на обратимость бронхиальной обструкции при вдыхании короткодействующего бронхолитика (400 мкг сальбутамола) в начале лечения составлял $3,8 \pm 0,6\%$. Длительность обострения до госпитализации составляла $2,4 \pm 0,3$ дней. Обострение ХОБЛ было оценено как инфекционное средней тяжести – сатурация кислорода (SpO₂) – $93,1 \pm 1,8\%$.

У исследованных лиц основной группы при поступлении в стационар АГ I стадии 1 степени выявлялась в 69 (80,2 %) случаях, АГ I стадии 2 степени – у 17 (19,8 %) человек, у больных II контрольной группы АГ 1 степени диагностировалась в 27 случаях (84,4%), 2 – в 5 (15,6%).

В начале периода наблюдения все показатели больных обеих подгрупп «а» и «б» основной подгруппы были сравнимы между собой. При поступлении на лечение у всех больных основной и I контрольной групп был выявлен общеинтоксикационный синдром у 64 пациентов (74,4 %) основной группы и у 53 (74,6 % больных) I контрольной группы, респираторный синдром – в 100% случаев, астенический синдром – у 81 пациента (94,2%) основной группы, 54 больных (76,1%) I контрольной и 3 (9,4%) – II контрольной группы. Гипертензивный синдром с повышенным АД, головной болью разной локализации, чаще всего в затылке отмечался у 100% больных основной и II контрольной группы. По шкале Спилбергера-Ханина показатель реактивной тревожности у больных основной группы оказался выше, чем у практически здоровых лиц, в 1,7 раза ($p < 0,01$), достоверно выше в 1,2 раза ($p < 0,05$), чем в I контрольной группе и в 1,5 раза – чем во II контрольной группе. Уровень личностной тревожности в основной группе был выше, чем у здоровых, в 1,4 раза ($p < 0,01$), чем у пациентов I контрольной группы – в 1,2 раза ($p < 0,05$) и выше, чем во II контрольной группе в 1,3 раза ($p < 0,05$).

По шкале депрессии Бека у больных основной группы общий балл был выше, чем у здоровых лиц, в 1,5 раза ($p < 0,05$), чем в I контрольной группе – в 1,2 раза ($p < 0,05$) и чем во II контрольной группе – в 1,4 раза ($p < 0,05$).

Для изучения нарушений сна было проведено сомнологическое обследование 78 пациентам. Данная выборка была разделена на 3 группы: 1 – пациенты с ХОБЛ и АГ, 2 – пациенты с ХОБЛ и АГ с наличием ТДР и 3 – практически здоровые лица. Всем пациентам было проведено ночное сомнологическое мониторирование, при котором определялись следующие показатели: индекс кардиального риска (CRI), индекс апноэ/гипопноэ (АНИ) (обструктивный (оАНИ) и центральный (цАНИ)), индекс апноэ (AI) с определением максимальной и средней продолжительности отсутствия дыхания, индекс гипопноэ (HI), индекс десатурации, минимальное и среднее значение насыщение крови кислородом, минимальная, максимальная и средняя частота сердечных сокращений (ЧСС), индекс пробуждений общий (AAI) и в отдельности – связанный с респираторными событиями (AAI resp) и не связанный (AAI non resp). Определены значимые различия в группах сравнения по показателям ночного респираторного мониторинга с пульсоксиметрией.

Индекс апноэ/гипопноэ (АНИ) у обследуемых больных колебался от 0,4 до 45,8 и составил в среднем $6,51 \pm 0,91$, при этом у больных 1-ой группы колебался от 0,7 до 30,7 и составил в среднем $7,73 \pm 1,62$, во 2-ой группе – от 0,8 до 45,8 и составил в среднем $8,77 \pm 2,11$ ($p = 1,0$). В контрольной группе значения данного показателя были в среднем $3,51 \pm 0,75$ при колебании от 0,4 до 16,1 и достоверно отличались от таковых в 1-ой и 2-ой группах ($p < 0,007$).

Индекс апноэ (AI) среди всех обследуемых колебался от 0 до 42 и составил в среднем $4,16 \pm 1,75$, при этом в 1-ой группе – $3,44 \pm 1,00$ (min – 0, max – 16,4), во 2-ой группе – $3,65 \pm 1,69$ (min – 0, max – 42,0). Не смотря на более высокие показатели у больных 2-ой группы статистически значимых различий выявлено не было ($p = 1,0$). У лиц контрольной группы данный показатель составил лишь $1,13 \pm 4,31$ (min – 0, max – 13), что достоверно отличалось от показателей больных с ХОБЛ ($p < 0,03$). Длительность апноэ среди всех обследуемых колебалась от 10 до 58 с и составила в среднем $20,36 \pm 1,65$ с, при этом у больных 1-ой группы она колебалась от 11 до 56 с и в среднем составила $25,80 \pm 3,57$ с, у больных 2-ой группы - от 12 до 58 с, среднее значение $19,90 \pm 3,03$ с, а у пациентов контрольной группы длительность апноэ наблюдалась от 0 до 39 с и составила в среднем лишь $15,90 \pm 1,87$ с. Во всех группах сравнения, статистических различий между ними выявлено не было ($p > 0,05$). Так же статистически между собой не отличались и показатели продолжительности среднего апноэ во всех сравниваемых группах ($p > 0,05$), несмотря на имевшиеся отличия между группами. Так, в 1-ой группе данный показатель был в среднем $13,30 \pm 1,49$ с (min – 0, max – 27), во 2-ой группе – $11,65 \pm 1,44$ с (min – 0, max – 30), а в контрольной группе – $11,93 \pm 1,20$ с (min – 0, max – 29).

Продолжительность апноэ обструктивного типа (оАНИ) среди всех обследованных варьировала от 0 до 28,8 с и составила в среднем $3,61 \pm 0,68$ с, при этом в 1-ой группе – $4,17 \pm 1,30$ с (min – 0,3, max – 25,3), во 2-ой группе – $5,08 \pm 1,47$ с (min – 0,5, max – 28,8). Несмотря на более низкие показатели во 2-ой группе, статистически значимых отличий между ними выявлено не было ($p = 1,0$). При этом показатели как в 1-ой, так и во 2-ой группе были достоверно выше ($p < 0,007$), чем у

лиц контрольной группы – $1,82 \pm 0,64$ с (min – 0, max – 14,3). Что свидетельствует о том, что тяжесть бронхо-обструктивного синдрома при ХОБЛ в 1 и 2 группах не влияет на выраженность ОАС.

Длительность центрального апноэ (цАН) среди обследованных больных ХОБЛ с АГ колебалась от 0 до 7,6 с и в среднем составила $2,14 \pm 0,20$ с, при этом в 1-ой группе данный показатель был несколько выше, чем во 2-ой – $3,06 \pm 0,48$ с (min – 0,1, max – 7,6) и $2,13 \pm 0,30$ с (min – 0,3, max – 6,5) соответственно, но достоверного различия между ними выявлено не было ($p=0,93$). В контрольной группе длительность центрального апноэ была ниже, чем в 1-ой и 2-ой группах – $1,44 \pm 0,23$ с (min – 0, max – 5,7), при этом достоверно ниже данный показатель был лишь по сравнению со значениями 1-ой группы ($p=0,013$), в то время как от значений 2-ой группы статистических различий выявлено не было ($p=0,19$).

Минимальная сатурация у больных ХОБЛ с АГ, включенных в исследование, колебалась от 42% до 91% и составила в среднем $83,27 \pm 1,04\%$, при этом у больных 1-ой группы – $82,30 \pm 1,27\%$ (min – 71, max – 91), у больных 2-ой группы – $77,96 \pm 2,40\%$ (min – 42, max – 89). Несмотря на более высокие показатели у больных 2-ой группы, статистически группы были однородны ($p=1,0$). У лиц контрольной группы минимальная сатурация в среднем была $88,70 \pm 0,77\%$ (min – 78, max – 95), что достоверно отличало ($p<0,0007$) их от больных ХОБЛ с АГ как с ТДР, так и без них.

Показатели средней сатурации периферической крови у обследованных больных колебались от 78% до 97% и составили в среднем $93,24 \pm 0,42\%$, при этом у больных 1-ой группы – $93,90 \pm 0,40\%$ (min – 89%, max – 96%), во 2-ой группе были несколько ниже – $89,90 \pm 0,88\%$ (min – 78%, max – 95%). Статистически группы были неоднородны и показатели средней сатурации периферической крови у обследованных больных были достоверно ниже у больных во 2-ой группе, по сравнению с 1-ой группой ($p<0,003$). Показатель средней сатурации периферической крови у лиц контрольной группы достоверно отличался ($p<0,008$) от таковых, как в 1-ой, так и во 2-ой группах и составил в среднем $95,60 \pm 0,24\%$ (min – 92%, max – 97%).

Индекс десатурации по результатам наших исследований у больных 1-ой группы был в среднем $4,87 \pm 1,5$ (min – 0,1, max – 29,0), а у больных 2-ой группы – $8,80 \pm 3,46$ (min – 0, max – 66,8). Несмотря на существенно превышающие показатели 2-ой группы над 1-ой, статистических отличий между ними выявлено не было ($p=1,0$). У лиц контрольной группы значения данного показателя составило в среднем $1,41 \pm 0,5$ (min – 0, max – 11,5), что было достоверно ниже, чем у больных как в 1-ой, так и во 2-ой группах ($p<0,006$).

Показатели средней ЧСС (ЧСС_{ср}) у обследуемых больных колебались от 46 до 92 ударов в минуту, среднее значение $65,50 \pm 1,09$, при этом у больных 1-ой группы ЧСС_{ср} колебалась от 46 до 80 ударов в минуту и составила в среднем $62,80 \pm 2,32$, во 2-ой группе колебалась от 51 до 92 и составила в среднем $70,40 \pm 1,80$. Статистически показатели ЧСС_{ср} были достоверно ниже у больных в 1-ой группе, по сравнению со 2-ой группой ($p<0,03$). В контрольной группе данный показатель составил в среднем $62,90 \pm 1,27$ при колебании от 50 до 83 и достоверно отличался от таковых во 2-ой группе ($p<0,01$).

Индекс кардиального риска (CRI) у обследуемых больных основной группы колебался от 0 до 1,0 и составил в среднем $0,45 \pm 0,04$, при этом у больных 1-ой группы колебался от 0 до 1,0 и составил в среднем $0,43 \pm 0,07$, во 2-ой группе колебался от 0 до 1,0 и составил в среднем $0,71 \pm 0,07$. В контрольной группе данный показатель составил в среднем $0,22 \pm 0,04$ при колебании от 0 до 0,71 и достоверно отличался от таковых, как в 1-ой ($p < 0,039$), так и во 2-ой группах ($p < 0,000014$), что представлено на рисунке 1.

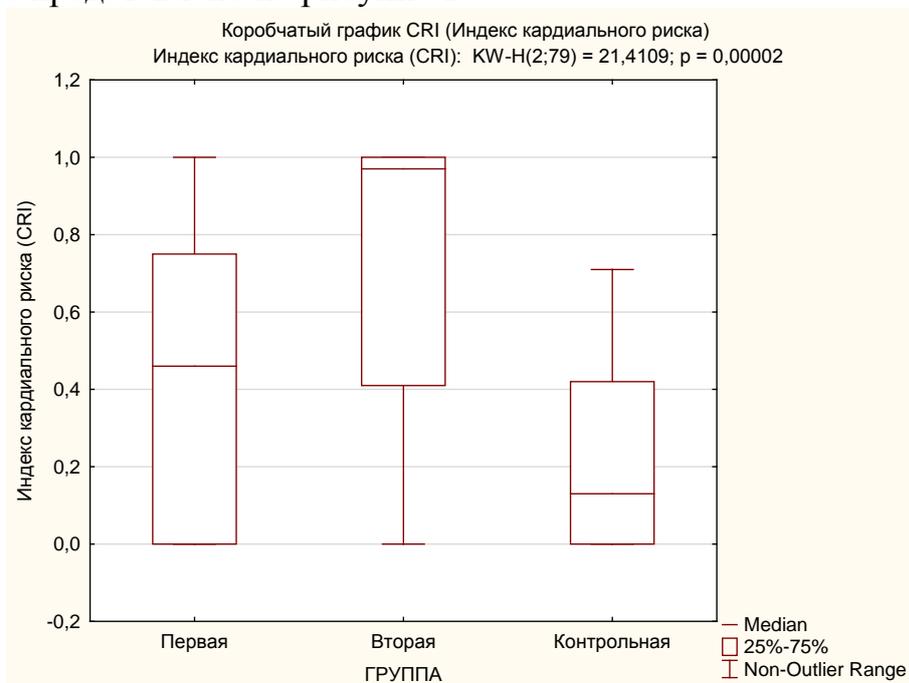


Рисунок 1. Индекс кардиального риска (CRI) у обследуемых больных

У 3 пациентов 2 группы во время ночной записи была диагностирована аритмия, что совпадало с периодами десатурации. Чаще это была экстрасистолия и мерцательная аритмия.

При исследовании ФВД у обследуемых больных были проанализированы показатели $ОФВ_1$, ФЖЕЛ и индекс Тиффно. Показатель $ОФВ_1$ в первой группе составил в среднем $49,70 \pm 4,61$ %, а пациентов второй группы – $44,80 \pm 4,82$ %, среднее значение показателя ФЖЕЛ у пациентов первой группы $57,60 \pm 6,76$ %, второй – $64,30 \pm 4,64$ % соответственно, индекс Тиффно составил у пациентов первой группы $47,70 \pm 5,38$ %, а второй – $50,45 \pm 4,25$ %. Учитывая полученные данные, можно сделать вывод, что по тяжести ХОБЛ 1 и 2 группы не отличались ($p > 0,05$).

Отсутствие различий при заполнении опросника mMRC пациентами 1 и 2 групп свидетельствует об однородности выборки, среднее значение данного показателя в 1 группе составило – $2,04 \pm 0,23$, во 2 – $2,08 \pm 0,25$ ($p > 0,05$).

Уровень СРБ у больных основной группы при поступлении в стационар был равным $7,30 \pm 0,80$ мг/л, или выше, чем у практически здоровых в 1,97 раза, в 1,1 раза выше такового в I контрольной группе – $6,80 \pm 0,60$ мг/мл, и в 1,3 раза выше, чем во II контрольной группе $4,80 \pm 0,40$ мг/л, что характеризует высокую активность системного воспаления у пациентов. Показатели липидограммы у больных основной группы были в пределах референтной нормы.

Фибробронхоскопическое и спирометрическое исследование существенных различий у пациентов основной и I контрольной группы не выявляло: у 87%

пациентов был диагностирован диффузный слизисто-гнойный эндобронхит, а исследование ФВД выявляло показатели, характерные для GOLD II. ЛН I степени выявлялась у 17 больных (19,80%) основной группы, в т.ч. у 9 пациентов (20%) подгруппы «а» и у 8 лиц (19,50%) пациентов подгруппы «б», при этом ЛН II степени – соответственно у 36 (80,0%) и 33 (80,50%) лиц. SpO₂ больных основной группы при поступлении в стационар составляла 93,20±2,10%, I контрольной группы – 93,10±1,80% (p>0,05). В тесте с 6-минутной ходьбой больные основной группы прошли дистанцию 319,70±11,20м, что было, в среднем, достоверно меньше на 43,20 м или на 11,9% (p<0,05), чем у лиц I контрольной группы – 362,90±14,20м, и на 20,4% (p <0,05) меньше, чем во II контрольной группе – 401,50±17,20м и свидетельствовало о значительном снижении физической активности пациентов.

Измерение уровня АД выявило преобладание типа «non dipper» в основной группе в 60 случаях (69,8%), в том числе, в подгруппе «а» в 31 случаях (68,9%), в подгруппе «б» - у 29 (70,7%) лиц. Тип «night picker» встречался у 8 (17,8%) больных подгруппы «а» и у 7 (17,1%) лиц подгруппы «б». Тип «dipper» отмечен у 6 пациентов (13,3%) подгруппы «а» и у 5 (12,2%) – подгруппы «б». Электрокардиографическое обследование обнаруживало дистрофические изменения миокарда у 29 (64,4%) больных, экстрасистолические нарушения ритма – 6 (13,3%) в подгруппе «а» и соответственно в подгруппе «б» – в 25 случаях (60,9%) и 5 (12,2%).

После курса терапии базисными средствами у пациентов подгруппы «а» общеинтоксикационный синдром сохранялся в 24,4 % случаев, респираторный синдром уменьшил свою выраженность, но сохранялся у всех больных, астенический синдром имел место у 24 лиц (53,3%). Существенной динамики всех видов тревожности и изменений по данным шкалы депрессии Бека на фоне базисного лечения у больных подгруппы «а» не было. По данным измерения уровня АД у больных «а» подгруппы было достигнуто существенное снижение систолического (САД), диастолического (ДАД) и среднесуточного (СрАД) АД, однако, суточные профили АД при повторном измерении существенно не изменились. Показатели спирограммы у больных подгруппы «а» несколько улучшились за счет возрастания ЖЕЛ до 54,3±2,9% и ОФВ₁ до 55,1±3,2% и изменилась характеристика ЛН за счет возрастания количества больных с ЛН I степени до 14 случаев (31,1 %), и уменьшения ЛН II - у 31 пациентов (68,9%) против исходных 20% и 80%. В тесте с 6-минутной ходьбой дистанция у больных подгруппы «а» возросла, в среднем, на 53,7 м или на 16,6% от исходной.

При изучении патогенетических характеристик обострения ХОБЛ, сочетанной с АГ и тревожно-депрессивным расстройством было выявлено, что в подгруппе «а» значения ДК были выше, чем у практически здоровых, в 1,9 раза (p<0,001), и выше, чем в I контрольной группе, в 1,3 раза. Показатель МДА у больных подгруппы «а» в 1,3 раза (p<0,01) превышал референтную норму и не отличался от аналогичного у пациентов I контрольной группы. Концентрация ЦП у больных подгруппы «а» была выше, чем у практически здоровых, в 1,1 раза, однако, ниже, чем в I контрольной группе, в 1,14 раза, не отличаясь от таковой во II контрольной группе. Значительное превышение показателей, характеризующих ПОЛ, над референтной нормой, при приближенном к должным – маркера антиоксидантной защиты у больных

подгруппы «а» свидетельствует о наличии у них оксидантного стресса, более выраженного у больных с коморбидностью ХОБЛ, сочетанной с АГ и тревожно-депрессивным расстройством. После курса терапии обострения с применением только базисных средств у пациентов подгруппы «а» концентрация ДК достоверно уменьшилась в 1,2 раза ($p < 0,05$) от начальной, оставшись выше референтной нормы в 1,5 раза ($p < 0,01$) и выше, чем в I контрольной группе, в 1,3 раза ($p < 0,05$). Уровень МДА в сыворотке крови больных подгруппы «а» после лечения снизился в 1,4 раза ($p < 0,05$), превышая аналогичный у здоровых лиц в 1,8 раза ($p < 0,001$), и у пациентов I контрольной группы – в 1,1 раза ($p < 0,05$). Значения ЦП в сыворотке крови больных подгруппы «а» остались несколько выше референтной нормы. Значения МДА в сыворотке крови у больных подгруппы «а» в начале лечения положительно коррелировали с показателем депрессии по шкале Бека ($r = +0,315$, $p < 0,05$), что сохранялось и после курса терапии обострения и подтверждало связь оксидативного стресса с уровнем психоэмоциональных расстройств.

Содержание оксида азота в выдыхаемом воздухе и NO_x в сыворотке крови пациентов из подгруппы «а» было ниже, чем в I контрольной группе, в 1,2 раза, однако, превышало должные значения в 1,2 раза ($p < 0,05$). После проведенного лечения с помощью базисных средств уровень NO_x достоверно снизился, оставшись достоверно выше референтной нормы. При ЛН I степени у лиц подгруппы «а» содержание NO_x в сыворотке крови было выше должных значений в 1,4 раза ($p < 0,05$). При ЛН II степени у этих лиц уровень NO_x в сыворотке крови был в пределах референтной нормы и в 1,3 раза ниже, чем у больных I контрольной группы ($p < 0,05$). Следовательно, у больных с обострением ХОБЛ, АГ и тревожно-депрессивным синдромом формирование ЛН II степени на фоне гипоксии и нарастании оксидативного стресса, очевидно, связано с истощением продукции NO эндотелием сосудов, и, как следствие, со снижением количества NO_x в сыворотке крови по сравнению с пациентами I контрольной группы. Сопутствующая АГ может быть следствием недостаточной вазодилатации на фоне дефицита NO и требует дополнительного введения препаратов – донаторов NO .

Между показателем NO_x и МДА в сыворотке крови у пациентов подгруппы «а» и I контрольной группы до лечения определялась позитивная корреляционная связь средней силы: соответственно ($r = +0,563$, $p < 0,05$) и ($r = +0,507$, $p < 0,05$), которая, ослабнув, сохранялась и после курса терапии обострения ($r = +0,482$, $p < 0,05$) ($r = +0,391$, $p < 0,05$), и очевидно, указывала на тесную связь между наличием оксидантного и нитрозивного стрессов, и сохранение их после курса терапии обострения. Корреляционная зависимость между концентрацией NO_x в сыворотке крови и уровнем депрессии по шкале Бека у больных подгруппы «а» была позитивной до лечения, и после лечения не изменяла своей силы и направленности: ($r = +0,329$, $p < 0,05$) и ($r = +0,317$, $p < 0,05$), что может объясняться неэффективностью влияния терапии обострения ХОБЛ на психоэмоциональное состояние больных, и требует специальных методов воздействия.

Изменения клеточного иммунитета у пациентов подгруппы «а» характеризовались развитием вторичного иммунодефицитного состояния со снижением общей субпопуляции Т-лимфоцитов с фенотипом CD3^+ в сравнении с показателем здоровых лиц в 1,4 раза, с показателем I контрольной группы – в 1,1

раза ($p < 0,05$), а с показателем II контрольной группы – в 1,3 ($p < 0,05$) раза. После лечения обострения ХОБЛ пул CD3+-клеток увеличился в 1,14 раза ($p < 0,05$), однако, остался ниже референтных значений, в 1,2 раза ($p < 0,01$). Недостаточность Т-хелперного звена иммунитета проявлялась снижением CD4+-лимфоцитов в 1,4 раза ($p < 0,001$) от такового практически здоровых, в 1,13 раза ($p < 0,05$) – от аналогичного в I-й контрольной группе, и в 1,4 раза ($p < 0,05$) – показателя II контрольной группы при сохраненном в норме количестве Т-супрессоров. Данные изменения привели к снижению иммунорегуляторного индекса у больных подгруппы «а» в 1,3 раза ($p < 0,01$) от аналогичного у практически здоровых лиц и в 1,13 раза от такового у исследованных I контрольной группы. После лечения соотношение CD4/CD8 возросло в 1,07 раза, однако, осталось ниже должных значений в 1,2 раза ($p < 0,01$) за счет увеличения числа CD4+-клеток в 1,13 раза при отсутствии динамики уровня CD8+-лимфоцитов. Количество натуральных киллеров возросло с уменьшением показателя CD25+. Перед выпиской показатель количества клеток с фенотипом CD16+ уменьшился в 1,2 раза, но продолжил превышать референтную норму в 2,8 раза ($p < 0,001$). После терапии обострения уровень клеток с фенотипом CD25+ повысился в 1,13 раза, однако, остался достоверно ниже аналогичного у здоровых лиц в 1,5 раза ($p < 0,05$).

Особенностью гуморального иммунного ответа у больных с ХОБЛ, сочетанной с АГ и тревожно-депрессивным расстройством, является дисбаланс уровня иммуноглобулинов с нормальным уровнем IgM и IgA при повышении уровня IgG в 1,2 раза на фоне увеличения содержания ЦИК в 1,9 раза ($p < 0,001$) от должного, и в 1,2 раза ($p < 0,05$) от аналогичного в I контрольной группе. Данные изменения характеризуют иммунокомплексный характер воспаления у больных ХОБЛ, сочетанной с АГ и ТДР. Иммунокомплексное воспаление следует за бактериальным, утяжеляет хроническое системное воспаление при ХОБЛ. С учетом деструктивного характера иммунокомплексного иммунного ответа и хронического воспаления, которое сопровождает и ХОБЛ и АГ, следует отметить его как фактор развития осложнений при данной коморбидности. Базисные средства терапии обострения у таких больных не способствовали нормализации уровней IgG и ЦИК, сохраняя основу для обострения ХОБЛ и развития осложнений при ее сочетании с ГБ и ТДР.

Таким образом, у пациентов с ХОБЛ в сочетании с АГ и ТДР, в крови имели место оксидантный стресс со значительным повышением количества продуктов ПОЛ и недостаточным повышением ферментов АОЗ, нитрозивный стресс со сниженным, по сравнению с больными ХОБЛ, количеством NO_x при ЛН II степени. Оксидантный и нитрозивный стрессы способствуют развитию вторичного иммунодефицита со снижением количества иммунокомпетентных клеток с фенотипом CD3+ и CD4+, иммунорегуляторного индекса, и угнетения неспецифической иммунной защиты со снижением фагоцитарной активности моноцитов. Базисные средства терапии обострения ХОБЛ, сочетанной с АГ и ТДР, не способствовали восстановлению указанных патогенетических механизмов. Сохранившиеся корреляционные связи между патогенетическими показателями и характеристиками ТДР подчеркивали его негативное влияние на нестабильность клинической ремиссии у пациентов с коморбидностью ХОБЛ и АГ и необходимость коррекции.

Изменения в клинических характеристиках основных синдромов у больных на фоне лечения были однонаправленными, однако, в подгруппе «б» их динамика была более значимой. Так, наряду с уменьшением количества больных с основными клиническими синдромами, у пациентов подгруппы «б» было достигнуто существенное снижение САД, ДАД, СрАД. При этом, слабая положительная динамика была отмечена в структуре суточных профилей АД: в подгруппе «б» при исследовании суточного профиля АД было выявлено уменьшение количества больных с профилем «non dipper» на 3 человека до 26 (65,8%) в сторону профиля «dipper». Изменение суточного индекса АД даже у небольшого количества пациентов – 3 (10,0%) от исходного в сторону благоприятного профиля «dipper» имеет большое значение для прогноза течения АГ у пациентов (Цфасман А.З. и др., 2015).

У пациентов обеих подгрупп сохранялись симптомы тревожности, но уровень всех ее видов снизился, однако, реактивная и личностная тревожность в подгруппе «б» остались в 1,3 и 1,2 раза соответственно выше референтной нормы ($p < 0,05$). По шкале депрессии Бека у пациентов подгруппы «б» показатель снизился, однако, остался повышенным в 1,2 раза по сравнению с нормой, сравнимым с таковым в подгруппе «а», и признаки депрессии у пациентов сохранялись.

На фоне проведения комплексной терапии уменьшение выраженности респираторных и астенических проявлений, нормализация цифр и позитивная динамика в суточных профилях АД, уменьшение проявлений тревожности и депрессии способствовали увеличению физической активности пациентов и повышению толерантности к физической нагрузке: у пациентов подгруппы «б» в тесте с 6-минутной ходьбой дистанция увеличилась на 60,3 м или на 22 % от начальной до $390,3 \pm 9,2$ м, а у больных подгруппы «а» к моменту выписки, в среднем, на $53,7$ м – $373,4 \pm 11,3$ м или на 16,6% от исходной ($p < 0,03$).

После курса комплексной терапии с дополнением препаратом L-аргинина значения ДК и МДА у больных подгруппы «б» снизились до верхней границы референтной нормы и стали достоверно ниже, чем в подгруппе «а», соответственно в 1,4 и 1,2 раза при сохраняющейся на референтном уровне концентрации ЦП. Корреляционные связи между МДА и ОФВ₁, МДА и показателем депрессии по шкале Бека у больных подгруппы «б» исчезли, подтверждая эффективность комплексной терапии в устранении негативного влияния оксидативного стресса на состояние их бронхиальной проходимости и уровень депрессии.

Содержание оксида азота в выдыхаемом воздухе пациентов из подгруппы «б» после комплексного лечения снизилось в 1,2 раза ($p < 0,05$) от исходного, стало ниже, чем в подгруппе «а», в 1,12 раза и достигло контрольных цифр. Динамика корреляционных связей между NO_x и показателями ПОЛ в сыворотке крови больных с коморбидностью ХОБЛ, АГ и ТДР подтверждает эффективность проведенной терапии, а изменение направленности корреляционной связи между концентрацией NO_x больных с показателем депрессии по шкале Бека – недостаточную эффективность комплексного лечения в устранении ТДР.

Комплексное лечение с включением препарата L-аргинина при обострении ХОБЛ, сочетанной с АГ и ТДР, способствовало более эффективному улучшению показателей клеточного иммунитета: увеличению общей субпопуляции

иммунокомпетентных клеток и увеличению Т-лимфоцитов-хелперов, повышению иммунорегуляторного индекса у больных до условной нормы с уменьшением количества натуральных киллеров на фоне снижения активности основных клеток, участвующих в иммунном ответе, с уменьшением показателя CD25+. Комплексное лечение способствовало нормализации уровня IgA в крови больных подгруппы «б», достоверному снижению, по сравнению с пациентами подгруппы «а», уровня IgG и более интенсивному снижению количества ЦИК, снижая значение иммунокомплексной составляющей системного воспаления при такой коморбидности

Таким образом, комплексное лечение обострения ХОБЛ, сочетанной с АГ и ТДР с дополнением базисных средств препаратом L-аргинина более эффективно способствовало уменьшению проявлений оксидативного и нитрозивного стрессов, вторичной иммунной недостаточности, активизации фагоцитарной активности моноцитов. Однако, полного восстановления указанных показателей у больных подгруппы «б» не отмечалось. При этом между значительным количеством показателей, определяющих звенья патогенеза указанной коморбидности, и клиническими характеристиками ТДР у больных ХОБЛ в сочетании с АГ оставались корреляционные зависимости, что служило предпосылкой для продолжения лечения с назначением препаратов, обладающих седативным действием.

При дополнении лечения пациентов подгруппы «б» на амбулаторном этапе препаратом глицина у всех пациентов подгруппы «б» показатели личностной и реактивной тревожности снизились до условной нормы, что связано с его седативным действием (Макарова Л.М., 2015). По шкале депрессии у пациентов подгруппы «б» была также достигнута нормализация показателя, в то же время в подгруппе «а» уровень депрессии остался повышенным по сравнению с пациентами подгруппы «б» в 1,16 раза и с нормой – в 1,2 раза ($p < 0,05$). У пациентов подгруппы «б», получавших комплексное лечение на стационарном и амбулаторном этапах, была отмечена нормализация АД, увеличение количества пациентов с профилем АД «dipper» в 2 раза и уменьшение количества пациентов с профилем «non dipper» в 1,2 раза, нормализацию личностной и реактивной тревожности и исчезновение депрессии. Улучшение психологического состояния пациентов способствовало повышению уровня физической активности и увеличению дистанции в тесте с 6-минутной ходьбой, в среднем, на 49 м (12,9%) или в 2,6 раза больше, чем у лиц с сохраняющимся ТДР.

На фоне терапии с добавлением препарата глицина у пациентов подгруппы «б» показатели системы ПОЛ удерживались в пределах нормы, в то же время в подгруппе «а», оставались выше, чем у здоровых, и имели тенденцию к нарастанию.

Количество иммунокомпетентных клеток у пациентов подгруппы «б» также удерживалось в пределах референтной нормы с сохранением референсных значений иммунорегуляторного индекса. Среди показателей гуморального иммунитета наиболее значительная динамика отмечена в содержании ЦИК с их нормализацией, что, очевидно, связано иммуномодулирующим влиянием препарата глицина на пулы циркулирующих иммунных комплексов. Ослабление иммунокомплексной составляющей системного воспаления на фоне снижения выраженности тревоги и депрессии у больных с коморбидностью ХОБЛ, АГ и ТДР потенциально способно

замедлить формирование осложнений.

Таким образом, у больных ХОБЛ, сочетанной с АГ и ТДР, после курса терапии с применением препарата глицина отмечалась нормализация показателей личностной и реактивной тревожности, исчезновение депрессии, что, несмотря на отсутствие значительной разницы в показателях ФВД, привело к увеличению толерантности к физической нагрузке и увеличению физической активности пациентов с увеличением дистанции по данным теста с 6-минутной ходьбой на 49 м (12,1%), нормализации цифр АД, увеличению пациентов с суточным профилем АД «dipper» в 2 раза и снижению числа лиц с суточным профилем «non dipper» в 1,2 раза. На фоне снижения уровня тревожности и депрессии произошло снижение активности оксидантного стресса и нормализация количества иммунокомпетентных клеток и иммунорегуляторного индекса, и уменьшение активности иммунокомплексной составляющей системного воспаления.

ВЫВОДЫ

В диссертации проведено теоретическое обобщение результатов и достигнуто решение научной проблемы – у больных ХОБЛ, сочетанной с АГ и ТДР продемонстрирована необходимость проведения комплексного лечения с дополнением базисных средств лечения препаратами L-аргинина и глицина с целью восстановления физической активности пациентов, увеличения толерантности к физической нагрузке, снижения тревожно-депрессивных нарушений и повышения приверженности к лечению.

1. Клиническое течение обострения ХОБЛ, ассоциированной с АГ и ТДР, характеризуется, наряду с общеинтоксикационным, респираторным и гипертензивным синдромом в 100% случаев, наличием диффузного слизистого эндобронхита в 91,7 % случаев, легочной недостаточности II степени в 80,0% случаев, суточного профиля АД «non dipper» в 68,9 % случаев, снижением толерантности к физической нагрузке, показателями тревожности и депрессии, в среднем, в 1,3 раза выше аналогичных ХОБЛ или АГ.

2. Высокая опасность развития сердечно-сосудистой патологии, а именно высокий индекс кардиоваскулярного риска у больных ХОБЛ в сочетании с АГ наблюдается достоверно чаще ($p < 0,000014$) при наличии тревожно-депрессивных состояний, что необходимо учитывать при лечении этой категории больных, прогноза и планировании лечебно-реабилитационных мероприятий. Более выраженные клинические проявления и нарушения сатурации у больных ХОБЛ и АГ, отражают значимость метаболических нарушений в развитии ТДР.

3. У пациентов с ХОБЛ в сочетании с АГ и ТДР, в крови имеет место оксидантный стресс с повышением количества продуктов ПОЛ: ДК в 1,9 раза ($p < 0,05$), МДА в 1,3 раза ($p < 0,05$) с недостаточным повышением ферментов АОЗ, которые не нормализуют только базисные средства лечения указанной коморбидности.

4. У больных с коморбидностью ХОБЛ и АГ с тревожноТДР, содержание оксида азота в выдыхаемом воздухе в период обострения ХОБЛ повышено в 1,2 раза, при ЛН II степени содержание NO_x снижено по сравнению с пациентами с ХОБЛ без коморбидности с АГ и ТДР в 1,3 раза ($p < 0,05$) с недостаточным эффектом

базисных средств лечения в нормализации содержания NO_x .

5. В период обострения ХОБЛ, сочетанной с АГ и ТДР, у больных наблюдается вторичное иммунодефицитное состояние, характеризующееся снижением общей субпопуляции Т-лимфоцитов в 1,4 раза ($p < 0,05$), недостаточностью Т-хелперного звена лимфоцитов в 1,4 раза при сохраненном количестве Т-супрессоров. Данные изменения приводят к снижению иммунорегуляторного индекса у больных в 1,3 раза ($p < 0,05$) с возрастанием количества натуральных киллеров на фоне снижения активности основных клеток, участвующих в иммунном ответе, с уменьшением показателя CD25+.

6. Особенностью гуморального иммунного ответа у больных с ХОБЛ, сочетанной с АГ и ТДР, является дисбаланс уровня иммуноглобулинов с нормальным уровнем IgM при повышении уровня IgG в 1,2 раза ($p < 0,05$) на фоне иммунокомплексного характера воспаления с повышением уровня ЦИК в 1,9 раза ($p < 0,01$). Базисные средства терапии обострения у таких больных не способствуют нормализации уровней IgG и ЦИК, сохраняя основу для обострения ХОБЛ и развития осложнений при ее сочетании с АГ и ТДР.

7. Комплексное лечение с дополнением базисных средств лечения обострения ХОБЛ, сочетанной с АГ и ТДР препаратом L-аргинина более эффективно способствует уменьшению проявлений оксидативного стресса, вторичной иммунной недостаточности с увеличением количества иммунокомпетентных клеток и иммунорегуляторного индекса, активизации фагоцитарной активности моноцитов.

8. Применение комплексной терапии с препаратом глицина у больных ХОБЛ, сочетанной с АГ и ТДР, способствует нормализации показателей личностной и реактивной тревожности, исчезновению депрессии, при отсутствии разницы в показателях функции внешнего дыхания приводит к увеличению толерантности к физической нагрузке с увеличением дистанции в тесте с 6-минутной ходьбой на 49 м (12,1%), увеличению числа пациентов с суточным профилем АД «dipper» в 2 раза и снижению числа лиц с суточным профилем «non dipper» в 1,2 раза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Показанием для применения препарата L-аргинина у пациентов с ХОБЛ, сочетанной с АГ и ТДР, является уровень NO_x в сыворотке крови ниже 5,3 мкмоль/л, ДК – 27,83 ммоль/л и МДА – 11,23 ммоль/л, ЛН II степени.

2. В период обострения ХОБЛ, сочетанной с АГ и ТДР, рекомендуется применение препарата L-аргинина в дозе 100 мл внутривенно капельно 1 раз в день в течение 10 дней.

3. Показанием для применения препарата глицина при ТДР у больных ХОБЛ, сочетанной с АГ, с целью восстановления физической активности пациентов является уровень личностной тревожности 46,3 баллов, реактивной тревожности 27,4 баллов, депрессии - 11,3 балла.

4. Препарат глицин-форте пациентам с ХОБЛ, сочетанной с АГ и ТДР, следует применять курсом по 1 табл. 1 раз в день в течение 1 месяца, возобновлять прием при появлении тревожно-депрессивной симптоматики.

ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Публикации в рецензируемых научных изданиях:

1. Оптимальный выбор терапии больных ХОЗЛ II–IV стадии / Н. Е. Моногарова, Е. В. Семендяева, А. В. Глухов, А. А. Минаев // Украинський пульмонологічний журнал. — 2010. — № 1. — С. 12–14.
2. Терапия пациентов с ХОЗЛ: возможно ли повлиять на прогноз? / Н. Е. Моногарова, Т. В. Закомолдина, А. С. Панчишко, Е. Е. Моногарова, Е. В. Семендяева // Украинський пульмонологічний журнал. — 2011. — № 2. — С. 28–30.
3. Состояние показателей системы перекисного окисления и антиоксидантной защиты у больных хронической обструктивной болезнью легких, сочетанной с артериальной гипертензией и тревожно-депрессивным синдромом / Семендяева Е.В. // Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии. — 2019. — Выпуск 6 (156). — С.26-32.
4. Клинические особенности хронической обструктивной болезни легких сочетанной с артериальной гипертензией на фоне тревожно-депрессивного расстройства / Семендяева Е.В. // Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии. — 2020. — Выпуск 1 (157). — С.98-107.
5. Эффективность терапии больных с хронической обструктивной болезнью легких, сочетанной с артериальной гипертензией и тревожно-депрессивным расстройством / Семендяева Е.В. // Архив клинической и экспериментальной медицины. — 2020. — Т.29. — № 3. — С. 28-30

Публикации в других изданиях

6. Подходы к лечению больных ХОЗЛ при наличии сопутствующих заболеваний / Моногарова Н.Е., Литвиненко Л.Н., Семендяева О.В., Ткаченко В.Н., Закомолдина Т.В. // Украинський пульмонологічний журнал. — 2008. — №3 (Додаток). — С. 163–164.
7. Бронхиальная астма и ХОЗЛ: единство или противоположности / Н. Е. Моногарова, Е. В. Павлов, В. М. Валущина, Е. В. Семендяева // Украинський пульмонологічний журнал. — 2012. — № 2. — С. 20–22.
8. Діагностика, лікування, експертиза працездатності, профілактика гірників вугільних шахт з пиловою патологією легень: [метод. рекомендації] / В. М. Валущина, А. В. Басанець, О. В. Єрмакова, О. В. Семендяєва, М. В. Юрчишина, Г. О. Бондаренко, О. П. Денисенко, Н. Є. Моногарова, Є. О. Гладчук, Н. О. Анікеєва, І. А. Боєва, С. Б. Канюка, І. В. Цвірко, А. І. Солоділов, О. Г. Ладарія, А. О. Гринцова. — Донецьк, 2012. — 49 с.
9. Бронхолитическая терапия при хроническом обструктивном заболевании легких / Н. Е. Моногарова, Т. В. Закомолдина, А. С. Панчишко, Е. Е. Моногарова, Е. В. Семендяева // Здоров'я працюючих / під ред. В. М. Валущиної. — Донецьк : ФЛП Кузін, 2012. — С. 153–155.
10. Оценка качества жизни у пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких и идиопатическим легочным фиброзом / Н.Е. Моногарова, Н.Л. Михеева, Е.В. Семендяева, И.В. Шалаева, В.В. Сердюк //Университетская клиника.- 2017.- Т.13, №1.- С.71-74.

Публикации апробационного характера

11. Анализ выдыхаемого воздуха у больных с хронической обструктивной болезнью легких / Моногарова Н. Е., Садрицкая Я.В., Семендяева Е. В., Голубова О.А., Цирковская Е.Р., Сочилин А.В. // Электронный сборник материалов ежегодной научно-практической конференции «Актуальные вопросы терапии». - Донецк, 2019. - С. 5-11.
12. Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска их развития у машиностроителей Донбасса в сравнении с шахтерами / Семендяева Е.В., Пархоменко Т.А., Донскова Т.В., Грушко И.В., Шелест Ю.П., Елина М.А. // Сучасні проблеми науки та освіти (Матеріали 5-ї Міжнародної міждисциплінарної науково-практичної конференції 30 квітня – 10 травня 2004 року Алушта, Автономна Республіка Крим). – Харків, 2004. – С. 88.
13. Подходы к лечению больных ХОЗЛ при наличии сопутствующих заболеваний / Н. Е. Моногарова, Е. В. Семендяева // Здоров'я працюючих / Під ред. В. В. Мухіна. — Донецьк : ФЛП Дмитренко, 2011. — С. 142–143.
14. Газовый состав и кислотно-основное состояние крови больных хроническим обструктивным заболеванием легких и идиопатическим фиброзирующим альвеолитом / Н. Е. Моногарова, Е. В. Семендяева // Здоров'я працюючих / Під ред. В. В. Мухіна. — Донецьк : ФЛП Дмитренко, 2011. — С. 143–144.
15. Факторы влияющие на контроль бронхиальной астмы и течение ХОЗЛ / Н. Е. Моногарова, О. А. Федорченко, Е. В. Семендяева, А. Д. Федорченко // Здоров'я працюючих / під ред. В. М. Валуціної. — Донецьк: ФЛП Кузін, 2012. — С. 160–162.
16. Психосоматические нарушения у больных ХОЗЛ с наличием другой сопутствующей патологии / Е. В. Семендяева, Н. Е. Моногарова, М. А. Крюк, А. А. Зейналова / Под ред. акад. А. Г. Чучалина // Сборник трудов конгресса «XXVI Национальный Конгресс по болезням органов дыхания». — М.: ДизайнПресс, 2016. — С. 206
17. Газовый состав и кислотно-основное состояние крови больных хроническим обструктивным заболеванием легких и идиопатическим фиброзирующим альвеолитом / Н. Е. Моногарова, О. А. Голубова, А. А. Зейналова, Г. М. Лукашевич, Е. В. Семендяева, П. Г. Фоменко // Медицина военного времени. Донбасс 2014-2015. (Сб. работ Международной научно-практической конференции). – Донецк, 2015. – С.139-140.
18. Подходы к лечению ХОЗЛ при наличии сопутствующих заболеваний / Н. Е. Моногарова, О. А. Голубова, М. А. Крюк, В. Я. Колкина, Е. В. Семендяева, К. А. Воронин // Медицина военного времени. Донбасс 2014-2015. (Сб. работ Международной научно-практической конференции). – Донецк, 2015. – С.140-141.
19. Анализ выдыхаемого воздуха у больных с хронической обструктивной болезнью легких / Н.Е. Моногарова, Я.В. Садрицкая, А.А. Зейналова, Е.В. Семендяева / Под ред. акад. А. Г. Чучалина // Сборник трудов конгресса «XXVII Национальный Конгресс по болезням органов дыхания». - СПб., 2017. - С. 179.
20. Психосоматические расстройства у пациентов с ХОБЛ / Н. Е. Моногарова, Е. В. Семендяева, Э.В. Бухтияров / Под ред. акад. А. Г. Чучалина // Сборник трудов

конгресса «XXVIII Национальный Конгресс по болезням органов дыхания». - М:ДизайнПресс, 2018. - С. 172-173.

21. Semendyaeva, O. Asthma-school working experience / Monogarova N., Noreyko V., Stupachenko D., Lenart T. // Abstracts Symposium of the 20th International Congress 2008 European Respiratory Society. — Berlin, 2008. — European Respiratory Journal Suppl.52. – 2008 - Vol. 32— P. 774s.
22. Semendyaeva, O. Experience of work with patients with COPD / Monogarova N., Valutsina V., Khandily V. // Abstracts Symposium of the 23th International Congress 2013 European Respiratory Society. - Barcelona, 2013. - European Respiratory Journal Suppl.57. – 2013 - Vol. 42 — P. 1848.
23. Semendyaeva, O. Psychosomatic disorders in patients with COPD / Monogarova N., Stupachenko D., Khandily V., Valutsina V. / Abstracts Symposium of the 23th International Congress 2013 European Respiratory Society. — Barcelona, 2013. - European Respiratory Journal Suppl.57. - 2013 - Vol. 42 — P. 825.
24. Semendyaeva, O. New forms of work with COPD patients / Monogarova N., Khandily V., Stupachenko D. / Abstracts Symposium of the 24th International Congress 2014 European Respiratory Society. - Munich, 2014. - European Respiratory Journal Suppl.58. - 2014 - Vol. 44. – P2808.

Список сокращений и условных обозначений

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АМАД – амбулаторное мониторирование артериального давления

АОЗ – антиоксидантная защита

ГКС – глюкокортикостероиды

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДК – диеновые конъюгаты

ИТ – индекс Тиффно

ЛН – легочная недостаточность

МДА – малоновый диальдегид

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 секунду

ПОЛ – перекисное окисление липидов

САД – систолическое артериальное давление

СРБ – С реактивный белок

ТДР – тревожно-депрессивное расстройство

ФВД – функция внешнего дыхания

ЖЕЛ – жизненная емкость легких

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ- электрокардиограмма

М – среднее значение

m – ошибка среднего значения

NO – оксид азота