

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»

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

Диссертация

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Моногарова Надежда Егоровна

Донецк 2020

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ТЕЧЕНИИ И ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ (ХОБЛ), СОЧЕТАННОЙ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ (АГ) НА ФОНЕ ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНОГО РАССТРОЙСТВА (обзор литературы).....	14
1.1 Особенности течения и лечение ХОБЛ, коморбидной с АГ и тревожно- депрессивным расстройством.....	14
1.2 Предпосылки для введения препаратов L-аргинина и глицина в лечение ХОБЛ, сочетанной с АГ и тревожно-депрессивным расстройством.....	34
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	39
2.1 Характеристика исследованных больных.....	39
2.2 Методы исследования и математическая обработка полученных данных.....	47
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ХОБЛ, СОЧЕТАННОЙ С АГ И ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫМ РАССТРОЙСТВОМ.....	59
ГЛАВА 4. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ХОБЛ, СОЧЕТАННОЙ С АГ И ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫМ РАССТРОЙСТВОМ ПОД ВЛИЯНИЕМ БАЗИСНЫХ СРЕДСТВ ЛЕЧЕНИЯ.....	82
4.1 Изучение диагностической и прогностической значимости показателей системы перекисного окисления – антиоксидантной защиты у пациентов ХОБЛ в сочетании с АГ и тревожно-депрессивным расстройством.....	82

4.2 Изучение диагностической и прогностической значимости показателей оксида азота и его метаболитов у пациентов ХОБЛ в сочетании с АГ и тревожно-депрессивным расстройством.....	86
4.3 Изучение диагностической и прогностической значимости показателей клеточного и гуморального иммунитета у больных ХОБЛ в сочетании с АГ и тревожно-депрессивным расстройством.....	90
4.4 Изучение диагностической и прогностической значимости показателей фагоцитарной активности моноцитов крови у пациентов ХОБЛ в сочетании с АГ и тревожно-депрессивным расстройством.....	98
4.5 Изучение диагностической и прогностической значимости показателей сомнологического обследования у пациентов ХОБЛ в сочетании с АГ и тревожно-депрессивным расстройством.....	100
ГЛАВА 5. ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ НА КЛИНИЧЕСКИЕ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ ХОБЛ, СОЧЕТАННОЙ С АГ И ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫМ РАССТРОЙСТВОМ.....	112
5.1 Влияние на клинические показатели.....	112
5.2 Влияние на состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты.....	122
5.3 Влияние на показатели оксида азота и его метаболитов.....	125
5.4 Влияние на показатели клеточного и гуморального иммунитета....	127
5.5 Влияние на состояние фагоцитарной активности моноцитов.....	131
ГЛАВА 6. КЛИНИЧЕСКАЯ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕАБИЛИТАЦИОННОГО ЛЕЧЕНИЯ ХОБЛ, СОЧЕТАННОЙ С АГ И ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫМ РАССТРОЙСТВОМ.....	134
6.1 Влияние на клинические показатели больных ХОБЛ, сочетанной с АГ и тревожно-депрессивным расстройством.....	134

6.2 Влияние амбулаторного лечения с добавлением глицина на состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты...	140
6.3 Влияние амбулаторного комплексного лечения на показатели клеточного и гуморального иммунитета.....	142
6.4 Влияние на состояние фагоцитарной активности моноцитов.....	145
АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	148
ВЫВОДЫ.....	166
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	169
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	170
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	172

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) из-за значительной распространенности является социально-значимым заболеванием, которое часто приводит к инвалидности и смерти больных [109; 162; 166; 178; 180]. Предикторами фатального 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 [29; 69; 102; 111; 116; 180; 216]. 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 [13; 37; 53]. 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-альдостероновой системы, оксидативного стресса [17; 28; 72; 109; 169].

Взгляды на генез АГ при ХОБЛ неоднозначны [17; 67; 72; 115; 158], 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 [68; 75; 77; 90; 161].

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 [140; 141; 148; 149; 161]. 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 [149; 158]. 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 [149]. 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 [125; 185]. Нарушение механики дыхания – не эффективное инспираторное усилие приводящее к резкому прогрессирующему снижению внутригрудного давления – может оказывать значительное влияние на кровенаполнение желудочков и стимуляцию вагусных рецепторов грудной

клетки [149]. ОАС повышает риск инсульта независимо от других цереброваскулярных факторов риска [148].

Депрессивные расстройства, по данным ВОЗ, являются очень частыми формами психической патологии, от которых страдают от 3,1 до 20% взрослого населения [46]. Для депрессии характерна высокая степень коморбидности с соматическими заболеваниями, в частности, с ХОБЛ [162; 165; 184]. Депрессию рассматривают как наиболее частую форму психической патологии, существенно отягощающую течение ХОБЛ [40; 180]. 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 [25; 26]. 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 [27; 108; 109; 160; 168].

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 [165].

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

Степень разработанности проблемы исследования. В доступной литературе нашли достаточное отражение сведения о клиническом течении, патогенезе ХОБЛ, АГ [17; 21; 69–72; 83; 104; 108-109; 118; 136; 161–163; 167–168; 177–179; 180], особенностях диагностики и лечения каждой из коморбидных составляющих [11; 16; 18; 27; 63; 109; 126; 224–225]. Продолжают разрабатываться методики и методы лечения коморбидности ХОБЛ и АГ [107; 143; 180; 192; 202; 203; 222]. Современными исследованиями доказана частая встречаемость ТДР при ХОБЛ [14; 36; 78], сочетании ХОБЛ и АГ [54; 142; 143], отмечена роль спонтанного сонного апноэ при этих заболелованиях [9; 94; 119; 234], акцентирована важность лечения АГ и ТДР при ХОБЛ [23; 100; 123; 152; 184; 191]. 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 работы – 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 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. 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

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 диссертации нашли дальнейшее развитие 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 лечебных учреждений – пульмонологическое отделение Донецкого клинического территориального медицинского объединения, терапевтическое отделение №2 Республиканской клинической больницы профзаболеваний, терапевтическое отделение Городской клинической больницы № 2

«Энергетик» г. Донецка, пульмонологическое отделение Городской клинической больницы № 23 г. Донецка, а также в педагогический процесс кафедр терапевтического профиля ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького» и ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки».

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 – с применением статистических пакетов прикладных программ «Statistica 6.1», «MedCalc 11.6».

Положения, выносимые на защиту:

1. Клиническое течение ХОБЛ, сочетанной с АГ и ТДР, характеризуется более тяжелым течением, чем каждая из моноболезней, 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 ДН II степени со сниженным количеством метаболитов оксида азота 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. Дополнительное 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 рамках XX Конгресса Европейского Респираторного Общества (г. Берлин, 2008г.) и Серебряной Премией в рамках XXIII Конгресса Европейского Респираторного Общества (г. Барселона, 2013г.) как в виде устных так и стендовых докладов.

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.

ГЛАВА 1

**СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ТЕЧЕНИИ И ЛЕЧЕНИИ
ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ,
СОЧЕТАННОЙ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ФОНЕ
ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНОГО РАССТРОЙСТВА
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

1.1 Особенности течения и лечение ХОБЛ, сочетанной с АГ и тревожно-депрессивным расстройством

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является социально-значимым заболеванием, которое приводит к инвалидности и смертности. Важным является не только значительная распространенность заболевания, но и те осложнения, которые оно вызывает: эмфизема, хроническая легочная гипертензия и легочное сердце с недостаточностью кровообращения [180].

Численность больных с ХОБЛ неуклонно растет. У лиц старше 40 лет распространенность ХОБЛ составляет 10,1 %. Именно ХОБЛ является частой причиной обращений к врачам, вызовов «скорой помощи», госпитализаций. ХОБЛ на данном этапе занимает 4-е место среди всех причин смерти, что составляет 4% в общей структуре. К 2020 году ожидается значимость ХОБЛ как причины смерти в мире, которая будет стоять на третьем месте [163; 222].

Несмотря на то, что современное определение ХОБЛ определяет его как заболевание, которое можно предотвратить и лечить [222], особенностью ХОБЛ является неуклонно прогрессирующее течение. Установлено, что ХОБЛ приводит к инвалидности приблизительно через 10 лет после установления диагноза. Но болезнь диагностируется часто на поздних стадиях, что связано с поздним обращением пациентов за медицинской

помощью и несвоевременностью назначения терапии, когда течение заболевания можно замедлить.

В развитии ХОБЛ играют роль как эндогенные факторы, так и воздействие факторов внешней среды. Курение остается основной причиной ХОБЛ [178]. По некоторым оценкам, в индустриальных странах курение вносит вклад в смертность около 80% мужчин и 60% женщин, а в развивающихся странах – 45% мужчин и 20% женщин [3]. В странах Европы ХОБЛ является также бременем по заболеваемости, смертности и инвалидизации [14]. В развивающихся странах существенное повреждающее действие на органы дыхания оказывает сжигание биомасс для приготовления пищи и обогрева жилых помещений. Этиологическую роль также могут играть профессиональные вредности, пассивное курение и загрязнение воздуха вне помещений [222].

Одной из наиболее важных причин заболеваемости ХОБЛ и преждевременной смерти во всем мире является табакокурение. Уровень курения в России один из самых высоких в мире. По данным глобального опроса, проведенного в России в 2009 году, распространенность курения среди взрослого населения страны достигла 43,9 млн. человек, что составляет 39,1% общего населения страны. Средний возраст начала курения – 19,8 лет. При оценке риска развития ХОБЛ по индексу пачка-лет (ИПЛ) среди курящих лиц по данным опроса 64% респондентов оказалось с ИПЛ > 10, что свидетельствует о крайне высоком риске развития ХОБЛ у курящих [3]. В другом исследовании пульмонологический скрининг обнаружил среди рабочих автотранспортного предприятия ХОБЛ различной степени тяжести только в 15,0% случаев. В то же время «респираторную» симптоматику имели 15,0% исследованных среди организованного контингента, нарушение бронхиальной проходимости без «респираторной» симптоматики – в 25,0%, а «респираторная симптоматика наряду с нарушением бронхиальной проходимости оказывалась в 31,7% случаев. При этом выявление заболевания определялось степенью интенсивности курения: при низкой

интенсивности курения ХОБЛ было диагностировано у 7,8% лиц, умеренно выраженной – у 24,2%, резко выраженной (более 50 пачка-лет) – в 26,7% курильщиков. Исследование продемонстрировало не только значительный риск ХОБЛ у лиц с интенсивной степенью курения [92], но и, на наш взгляд, низкий уровень диагностики ХОБЛ по обращаемости, что предполагает активные мероприятия по диагностике этого заболевания.

Рассмотрены методические аспекты определения количественной связи между курением у пациентов с ХОБЛ и развитием обострений заболевания (2 и более раз в год) на основании статистической концепции факторов риска. Проведенный на основе концепции факторов риска анализ показал прямую зависимость влияния курения на усугубление течения ХОБЛ. В группе курящих пациентов с ХОБЛ частота обострений составляет 71,8%, в группе некурящих пациентов – 32,1%, фактор риска увеличивает вероятность возникновения события на 39,7%. Курение ведет к увеличению частоты обострений ХОБЛ в 2,2 раза [51].

Однако, ХОБЛ может развиваться и у некурящих лиц. В возникновении ХОБЛ и прогрессирования заболевания выявлены элементы наследственной предрасположенности, что может позволить определить новые мишени для терапии [105; 114]. Так, например, ассоциация с развитием ХОБЛ была установлена с локусами генов SAA1 (rs1136743), JAK1 (rs310216), JAK3 (rs3212780), NFKB1 (rs28362491), IL17A (rs1974226), PECAM1 (rs281865545), ICAM1 (rs5498), лейкотриеном (LT)A (rs909253), интерлейкином (IL)6 (rs1800795). Анализ вклада генотипов изучаемых локусов в варибельность вероятности возникновения болезни, индекс курения выявил зависимость его от генотипов определенных локусов. Установлены ген-средовые взаимодействия между статусом курения и локусами генов IL17A (rs1974226), JAK3 (rs3212780), ADIPOQ (rs266729), ADIPOR1 (rs12733285). Выявлена взаимосвязь количественных показателей функции внешнего дыхания (ФЖЕЛ, ОФВ1 и ЖЕЛ) от генотипов локусов нуклеарного фактора каппа (NFK)B1 (rs28362491), ADIPOR1 (rs12733285), STAT1 (rs12693591),

ICAM1 (rs5498), JAK1 (rs310216), PECAM1 (rs281865545) и CX3CR1 (rs3732378). Полученные данные позволяют не только определить вероятность возникновения ХОБЛ у того или иного индивидуума при исследовании носительства данных генов, но и, зная о такой возможности, минимизировать другие факторы риска для позитивного влияния на фенотип [105; 114].

На современном этапе ХОБЛ рассматривают как заболевание дыхательных путей и легких с системными проявлениями [166;180]. К основным системным проявлениям ХОБЛ относят гипотрофию и дисфункцию скелетных мышц [28; 118], остеопороз, анемию, сердечно-сосудистые осложнения, депрессию и т.п. Согласно существующим протоколам, у пациентов с ХОБЛ рекомендуется проводить обследование для выявления сопутствующих заболеваний [159; 166; 179; 180; 222].

Предикторами фатального исхода у больных ХОБЛ наряду с длительностью заболевания более 10 лет, выраженной клинической симптоматикой заболевания (по данным САТ-теста), высокой частотой обострений за последний год, выраженной легочной гиперинфляцией является наличие коморбидных заболеваний [12; 17; 29; 69–71; 102; 116; 124; 189; 216-217; 233]. Поэтому раннее выявление пациентов с ХОБЛ, воздействие на клинические симптомы заболевания, профилактика обострений, фармакологическая редукция легочных объемов и рациональная терапия сопутствующих заболеваний позволят продлить жизнь пациентам с ХОБЛ [15; 61; 62].

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 [13; 37; 219], если принять во внимание и распространенность АГ [7]. В основе коморбидности лежит тесная анатомо-патогенетическая связь, среди моментов которых хроническая системная гипоксемия, системное

воспаление, эндотелиальная дисфункция, активация симпатической нервной системы, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, оксидативный стресс [42; 52]. Среди других рассматривают резкие колебания интраоракального давления во время приступов удушья, сопровождающиеся активацией симпатической нервной системы; а также прием β - адреномиметиков и глюкокортикостероидов. Одной из причин повышения АД у лиц, имеющих ХОБЛ, является также синдром обструктивного апноэ сна [203; 221; 255]. При этом происходит модификация и перестройка структурных компонентов миокардиальной ткани – ремоделирование сердца, нарушение легочной и сердечной микроциркуляции, развитие вентиляционной, гемодинамической, а позднее и тканевой гипоксии, формирование вторичной артериальной легочной гипертензии, которая усиливает постнагрузку на правые отделы сердца, повышает потребность миокарда в кислороде, ограничивает фракцию сердечного выброса и усугубляет ишемию миокарда обоих желудочков [76]. С увеличением степени тяжести ХОБЛ со стороны сердца повышается количество желудочковых и предсердных экстрасистол, пароксизмов фибрилляции предсердий, но в независимости от степени тяжести ХОБЛ у всех пациентов преобладают как одиночные, так и парные, групповые желудочковые и предсердные экстрасистолы, что может быть обусловлено гипоксией миокарда на фоне ХОБЛ даже в стадии ремиссии [15; 61; 62; 237]. Гипоксические и клинические проявления на фоне патогенетических процессов может приводить к ускоренному прогрессированию коронарной и сердечной недостаточности, раннему развитию жизнеопасных кардиореспираторных осложнений, при этом патологические изменения структурно-функционального состояния сердца и сосудов у больных ХОБЛ формируются уже на ранних этапах заболевания [76; 80]. Взгляды на генез АГ при ХОБЛ не однозначны [17; 20; 44; 67; 69; 70; 72; 83; 113; 115; 153; 158; 185; 186], но в любом случае, принимая во внимание все точки зрения на существование АГ и ХОБЛ, не вызывает сомнения тот факт, что наличие

гипоксии 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 у пациентов [90].

Диагностику сопутствующей АГ и особенностей суточных профилей АД возможно осуществлять с помощью офисного измерения АД и суточного мониторинга АД (СМАД) [20; 32; 43; 65; 113; 170; 174; 213; 218; 225; 236; 240; 248]. Метод СМАД является более эффективным при диагностике скрытой или замаскированной АГ [31; 132; 195]. Как свидетельствуют результаты исследований, изолированная офисная АГ при сравнении с истинной АГ может лишь незначительно увеличить сердечно-сосудистый риск или вообще не влиять на него.

В то же время замаскированная АГ ассоциируется с сердечно-сосудистым риском более тесно, чем стойкая АГ [207; 213; 219; 240; 252]. При сочетании БА и АГ, ХОБЛ и АГ было установлено преобладание типов «non-dipper» и «night picker» по данным СМАД [121; 244], тенденция к меньшим среднесуточным значениям систолического АД с повышением его вариабельности [77], более значительное повышение среднего АД, более глубокие нарушения функции внешнего дыхания и газового состава крови, увеличение показателей агрегации тромбоцитов и реологии крови, наличие гиперемических и застойных проявлений в венолярном отделе микроциркуляторного русла [94; 125; 141; 175; 176].

При хронических обструктивных заболеваниях легких в наибольшей степени проявляется тесная анатомическая и функциональная связь сердца и легких. В результате, проблема из пульмонологической переходит в кардиопульмонологическую.

Обе проблемы значительно усугубляются развивающимися на их фоне психосоматическими нарушениями у больных, в частности, тревожностью и депрессией.

Депрессивные расстройства, по данным ВОЗ, являются очень частыми формами психической патологии, от которых страдают от 3 до 20% взрослого населения [147]. Для депрессии характерна высокая степень коморбидности с соматическими заболеваниями, в частности, с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [68; 75; 77; 90; 162; 161; 194; 243]. В литературе по диагностике и лечению ХОБЛ [251] депрессия упоминается в ряду наиболее частых форм психической патологии, существенноотягощающих течение этого заболевания [127]. При стабильном течении ХОБЛ тревожно-депрессивные нарушения отмечаются в 10–42% случаев, а у недавно перенесших обострение пациентов 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 [26].

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 [27; 210]. Когнитивные расстройства, в т.ч. депрессию как одно из важнейших проявлений дисфункции ЦНС при ХОБЛ, рассматривают в качестве независимого предиктора инвалидизации и смертности больных. У больных, не приверженных к терапии, при наличии депрессии наблюдалось достоверно более частое прогрессирование заболевания [13].

Отмечено, что у 47,6% обследованных пациентов с ХОБЛ отмечены различной выраженности психосоматические дисфункции, которые более выражены у пациентов клинических групп В и D [222], а также у пациентов с низкими показателями DLCO. Наиболее часто (более чем у 60%) отмечался высокий уровень личностной тревоги; уровень невротизации отмечен у 53%; легкие депрессивные состояния у 28% исследованных лиц ХОБЛ. Отмечена прямая корреляционная связь между показателями психосоматического

статуса и снижением качества жизни больных с ХОБЛ [106]. При исследовании психо-соматического статуса снижение когнитивных функций выявлено у 80% больных ХОБЛ, расстройства внимания – у 94%, снижение психической устойчивости – у 55%, снижение образной памяти – у 14%, симптомы тревоги – у 72%, симптомы депрессии – у 42%. При этом была обнаружена корреляция между уровнем депрессии и когнитивными нарушениями ($r=-0,374$, $p < 0,05$), между психической устойчивостью и ОФВ1 ($r=-0,667$, $p < 0,05$), что свидетельствует о негативном влиянии психо-эмоционального статуса пациентов на бронхиальную проходимость. Для повышения эффективности стационарного лечения данной группы больных была рекомендована специализированная коррекция когнитивно-эмоциональных нарушений [78]. Больные ХОБЛ имеют достоверно более высокую распространенность сопутствующих соматопсихических расстройств по сравнению со здоровыми лицами. Например, высокий уровень невротизации был диагностирован у 34 (79,0%) пациентов против 3 в группе здоровых (14,3%), высокий уровень реактивной тревожности - у 18 лиц (41,8%) против 5 (23,8%), личностной тревожности - у 33 пациентов (76,7%) против 6 (28,6%), депрессивные состояния диагностированы у 10 (23,2%) против 1 (4,7%) случае в группе контроля. У этих больных чаще встречаются когнитивные расстройства на фоне тревожности [36]. Показатели распространенности клинических синдромов соматопсихических расстройств зависят от гендерных особенностей, возраста и тяжести течения ХОБЛ: росту показателя распространенности высоких уровней невротизации, реактивной и личностной тревожности, депрессивных расстройств сопутствуют женский пол и тяжелое течение ХОБЛ [79; 111; 155; 156]. Уровень отдельных сопутствующих синдромов соматопсихических расстройств у больных ХОБЛ выше, чем у практически здоровых лиц, что свидетельствует о негативном влиянии заболевания на психоэмоциональную сферу пациентов, их вторичность по отношению к ХОБЛ и соматогенную обусловленность [51; 78]. Наличие клинически значимого

соматопсихического расстройства негативно влияет на течение заболевания и уровень его контроля, что проявляется снижением показателя ОФВ1 и ростом показателей по шкалам mMRC и CAT. Следует отметить, что в группе больных с вторым бронхообструктивным заболеванием - БА также отмечены подобные расстройства [46; 92]. У пациентов отмечались высокая и умеренная ситуативная тревожность, у 68% – высокая и умеренная личностная тревожность. Следует отметить, тип тревожности зависел от фенотипа заболевания: наибольшая частота встречаемости личностной тревожности выявлена у пациентов с БА с поздним дебютом, а ситуативной - среди больных с БА в сочетании с ожирением [130]. Физический статус больных непосредственно связан с их психоэмоциональным состоянием. Прослеживается прямая зависимость, демонстрирующая отрицательное влияние негативных эмоций, возникших вследствие заболевания, на качество жизни и функциональный статус пациентов [214], их физиологию [204], и подтверждено в экспериментальных условиях [55]. Доказательством этому является усиление одышки, ЧСС, ЧДД и ухудшение самочувствия на фоне повышенного волнения и тревожности [93]. У женщин также в это вносит весомый вклад резкая смена настроения [48; 49; 128]. Взаимоотягощение симптомов заболевания подтверждают и выявленные функциональные расстройства кишечника у каждого третьего больного при ХОБЛ [74].

Негативное влияния на течение ХОБЛ и уровень психоэмоциональных расстройств оказывает сопутствующая гипертоническая болезнь (ГБ): 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, толерантностью к физическим нагрузкам [95].

Полученные в клинике данные подтверждает исследование животных с изолированной экспериментальной ХОБЛ: легкой степени соответствовал неврологический дефицит, а поведенческие расстройства на фоне сохраненной исследовательской активности и пространственной памяти

проявлялись умеренным ограничением локомоторной функции, незначительным повышением тревожности [55].

Клиническое течение ХОБЛ с коморбидной патологией определяется патогенетическими процессами в организме больных. Коморбидность ХОБЛ и депрессии запускает механизм взаимного отягощения и «порочный круг», к которому присоединяются другие патогенетические механизмы, ухудшающие течение ХОБЛ [127; 177]. В независимости от степени тяжести ХОБЛ, у всех пациентов отмечается высокий индекс коморбидности. Длительные наблюдения показали, что десятилетняя выживаемость таких больных достоверно не зависит от степени тяжести ХОБЛ, но снижается с повышением индекса коморбидности [62].

Исследования патогенеза сосуществования ХОБЛ и депрессивных расстройств немногочисленны и нуждаются в детализации для поиска эффективных путей лечения. Изменения проходимости бронхов и воздушности легких при ХОБЛ способствуют развитию системной гипоксии. При этом биохимические нарушения развиваются всегда раньше, чем морфологические. Системная гипоксия, сопровождающая ХОБЛ, запускает, в свою очередь, развитие окислительного стресса, усиливая воспалительную реакцию и продукцию провоспалительных цитокинов [190]. Окислительный стресс является важным механизмом прогрессирования ХОБЛ.

Старт системного воспаления при ХОБЛ приходится на дыхательные пути. Наиболее простым методом исследования внутреннего пространства трахеобронхиального дерева (ТБД) является определение состава конденсата выдыхаемого воздуха (КВВ). Определение биомаркеров в КВВ позволяет оценить активность воспаления дыхательных путей. Есть указания на определение белкового состава КВВ. Протеомный анализ белкового состава КВВ – перспективный метод диагностики, позволяющий изучить патологические механизмы и выявить различные фенотипы легочных заболеваний.

Уровень цинка (цинксодержащие ферменты: супероксиддисмутаза

(СОД), матриксные металлопротеиназы реализуют свой потенциал, формируя дисбаланс в системах протеолиза и оксидантной защиты), а особенно его связанной фракции, отражает патогенетические реакции организма при формировании ХОБЛ, что делает возможным использование описанных показателей в качестве диагностических критериев при скрининговой диагностике ХОБЛ [58; 122].

Уровни СО и % СОНб достоверно зависят от анамнеза курения и, в среднем, у обследованных больных соответственно составили: $15,0 \pm 2,7$ ppb и $2,12 \pm 0,7$. Наиболее высокие показатели СО и % СОНб были у пациентов клинических групп С и D с индексом курения более 20 пачка/лет [5].

В поддержании стабильного тонуса бронхов важную роль играет оксид азота (NO) [247]. У больных с ХОБЛ отмечено снижение концентрации NO на 30,4% в сравнении с больными, которые не курили. Отмечено еще большее снижение NO в зависимости от индекса курения. В условиях окислительного стресса за счет реакции с супероксидным радикалом происходит продукция сильных оксидантов – пероксинитрита, пероксинитритной кислоты (ONOOH-) и др., образуются метаболиты NO – нитраты и нитриты. При ХОБЛ доказанной является существенная роль высоких концентраций метаболитов NO (NO_x), образующихся в результате оксидативного стресса, в патогенезе бронхиальной обструкции [16].

У больных ХОБЛ было выявлено повышенное содержание суммарных метаболитов NO (NO_x) в крови и в КВВ, что свидетельствует о развитии у них нитрозивного стресса [16]. После проведенного базисного лечения у больных с обострением ХОБЛ было обнаружено высокое содержание нитритов в изучаемых средах (крови и КВВ) и выраженные симптомы заболевания [101]. Однако, на фоне дополнительного применения антиоксидантов также не было выявлено существенных изменений среднего уровня суммарной концентрации нитратов и нитритов в КВВ у пациентов с ХОБЛ [63]. В то же время, в других исследованиях было отмечено снижение их концентрации на фоне антиоксидантной терапии с применением

донаторов оксида азота у пациентов с ХОБЛ и ЛНП и увеличение количества NO_x у пациентов с ХОБЛ и ЛНП. Инициация нитрозивного стресса рассматривается среди механизмов респираторных ограничений на пике нагрузки у молодых курящих мужчин [16; 63; 64], что может являться фактором, снижающим толерантность к физической нагрузке.

Однако, данные о связи между уровнем выдохнутого NO , степенью бронхообструкции, симптомами ХОБЛ и влиянием антиоксидантной терапии разнонаправленные, что, возможно, объясняется разнообразными клиническими фенотипами заболевания, даже при одинаковой степени тяжести, неоднозначным ответом на проведенное лечение вследствие разного спектра клеток-резидентов воспаления, разным уровнем их NO -продуцирующего потенциала, степенью изменений бронхиальной стенки [5; 63; 64], наличием сердечной или легочной недостаточности у пациентов, что позволяет использовать показатели метаболизма NO для контроля эффективности терапии.

Уровень биомаркеров окислительного стресса у пациентов с ХОБЛ увеличен в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ), сыворотке крови, и в системном кровотоке [114], что также было определено анализом ассоциаций локусов генов NRF2/KEAP1 сигнального пути и антиоксидантной защиты с ХОБЛ. На выраженный окислительный стресс указывает высокое содержание пероксиредоксина в КВВ больных ХОБЛ. В результате проведенного исследования было обнаружено, что образцы КВВ групп здоровых добровольцев, а также больных ХОБЛ имеют характерный белковый спектр. Большинство выявленных белков могут быть предложены в качестве панели маркеров диагностики этих заболеваний [11; 126].

Современными исследованиями доказано влияние изменений клеточного гуморального иммунитета при ХОБЛ. Прогрессирование бронхиальной обструкции у пациентов с ХОБЛ сопровождается снижением концентрации CD8 как на системном, так и на местном уровне. Эти молекулы могут рассматриваться как дополнительные маркеры степени

бронхиальной обструкции и тяжести заболевания при ХОБЛ [16; 64].

Полученные результаты по повышению уровня провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF- α , IL-8) свидетельствуют о наличии при ХОБЛ не только местного воспаления в бронхах, но и системного, выраженность которого увеличивается в периоды обострений и снижается во время ремиссии [18; 109; 160]. Лечение сопутствующей депрессии у больных с ХОБЛ способствовало снижению выраженности системного воспаления и уровня провоспалительного IL-6. Существуют сведения о повышении уровня СРБ при АГ [45; 120]. Обсуждается патогенетическая связь между выраженностью системного воспаления, маркером которого является повышенная концентрация СРБ и развитием АГ [212]. В подтверждение сказанному является позитивная корреляционная зависимость между повышением систолического и диастолического АД и вторичными маркерами воспаления IL-6 и TNF- α [8; 227]. Позитивная корреляция СРБ, провоспалительного цитокина с уровнем АД может указывать на участие процессов неспецифического воспаления в течении АГ [45]. Гипотензивные препараты способствовали позитивной динамике неспецифических маркеров воспаления у больных [45; 120]. Важным моментом выбора препарата для лечения процессов, связанных с нарушением функции эндотелия, является лечение с применением донаторов NO для повышения его биодоступности [228].

Формирование адекватной реакции на развитие воспалительного процесса для пациентов с ХОБЛ легкой и средней степени тяжести связывают с увеличением уровня Т-регуляторных лимфоцитов (Treg), причем, при ХОБЛ I - на 162%, при ХОБЛ II - на 625%. А с дальнейшим утяжелением течения заболевания происходит снижение содержания Treg на 375% ($p < 0,05$), ассоциированное с повышением концентрации IL-6 и IL-17 [18].

Цитокины – продукт активированных иммунокомпетентных клеток. Дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов, низкий уровень

мелатонина, низкий уровень поверхностно-активного белка D (SP-D) ассоциированы со снижением антиоксидантной защиты, поддержанием системного воспаления, ухудшением иммунного статуса, снижение уровня мелатонина достоверно зависят от степени тяжести ХОБЛ и негативно влияют на количество обострений, клиническое течение заболевания, качество сна и жизни пациентов [33; 177]. Уровень противовоспалительного сывороточного IL-4 и уровня экспрессии CD124 на Т-хелперах периферической крови больных ХОБЛ были выявленными сниженными на всех стадиях заболевания и свидетельствует о подавлении сигналинга IL-4 на Т-хелперах при данной патологии [19], и о снижении противовоспалительного потенциала организма больных. Уровень маркеров системного воспаления сыворотки крови больных ХОБЛ: ФНО- α , ИЛ-8, С-реактивного протеина высокой чувствительности (hs-СРБ) в сочетании с традиционными факторами риска: продолжительное течение заболевания, возраст, курение, а также избыточный вес, ранняя менопауза, отягощенная респираторная наследственность и сопутствующая сердечно-сосудистая патология повышают риск прогрессирования ХОБЛ в несколько раз [109; 127; 160].

Однако, состояние иммунной системы пациентов с ХОБЛ, сочетанной с депрессивным расстройством, нуждается в уточнении для повышения эффективности терапии и качества жизни пациентов.

Обострение ХОБЛ сопровождается приобретенным, ассоциированным с системным воспалением, тромбофилическим состоянием, маркерами которого являются увеличение плазменного содержания комплекса «тромбин-антитромбин» (ТАТ), фактора Виллебранда (vWF), ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (РАI-1), гомоцистеина [159]. При этом стандартная терапия обострения ХОБЛ, включающая применение системных глюкокортикоидов, ассоциируется с уменьшением тромбинемии, восстановлением фибринолитической активности крови на фоне сохраняющейся дисфункции эндотелия сосудов [159].

При этом у лиц с ХОБЛ и АГ установлены выраженные нарушения микроциркуляции. Что было продемонстрировано снижением среднего значения показателей перфузии, индекса удельного потребления кислорода в тканях, эффективности кислородного обмена. Показатель микроциркуляции у лиц с ХОБЛ и АГ значительно ухудшался по сравнению с лицами контрольной группы – на 31,5% ($p < 0,001$). Выявлено, что в основной группе эффективность кислородного обмена при снижении перфузии всего на 31,5% ухудшается в 2,7 раза.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют, что наличие сочетанной патологии приводит к прогрессированию ХОБЛ и АГ и способствует более частому развитию осложнений вследствие нарушений в микроциркуляторном русле [54], тем более, что у пациентов с ХОБЛ было выявлено повышение суточной артериальной ригидности, которая повышалась по мере нарастания тяжести ХОБЛ [72; 199]. Микроциркуляторные нарушения вследствие гиперагрегации и тенденция к гиперкоагуляции наряду с эндотелиальной дисфункцией были выявлены и у больных профессиональной ХОБЛ [104], а также у пациентов с АГ [32]. Наличие депрессии способствует не только негативным изменениям суточного профиля АД, но и более значительному, по сравнению с показателями у лиц без депрессивных симптомов, ремоделированию сосудистого русла, а также увеличению центрального аортального давления [142]. При СМАД у пациентов с АГ и депрессивными расстройствами были отмечены более высокие значения нагрузки давлением в ночные часы [143].

Таким образом, сочетание ХОБЛ с АГ и депрессивными расстройствами является достаточно частым, способствует взаимномуотягощению. Клинические особенности и патогенетические характеристики такого сочетания нуждаются в уточнении. При этом важной проблемой является выбор препаратов, которые не только скорректируют основные патогенетические звенья обоих заболеваний, но и не будут противопоказанными при них [6; 52; 53].

Современными исследованиями было выявлено, что с АГ ассоциированы обструктивные нарушения дыхания во сне [9; 94; 119; 234]. По данным обследования общей популяции, для обструктивных нарушений дыхания во сне средней и тяжелой степени была продемонстрирована независимая ассоциация между нарушениями дыхания сна и АГ [197; 239; 245; 246; 249]. Также получены данные о том, что обструктивное апноэ во время сна (ОАС) вследствие прессорного эффекта может участвовать в механизмах, лежащих в основе отсутствия падения АД в ночное время [230; 60]. Нарушения дыхания во сне относят к наиболее типичным дыхательным расстройствам при АГ [229].

Лечение ХОБЛ и АГ осуществляется в соответствии с существующими протоколами для лечения обоих заболеваний [94; 125; 180; 222]. Для лечения ХОБЛ применяются коротко- и длительнодействующие бронхолитики, ингаляционные глюкокортикостероиды, ингибиторы фосфодиэстеразы, фенспирид, муколитики и мукорегуляторы [159]. При лечении сопутствующей АГ рекомендуются высокоселективные бета-блокаторы [110], антагонисты кальция, ингибиторы АПФ [6; 38; 39; 52; 73; 95; 107; 110; 146; 202], блокаторы рецепторов ангиотензина [182], комбинации препаратов [142; 143; 192], в т.ч. с диуретиками [250]. Депрессивные расстройства играют немаловажную роль в поддержании высокого АД, способствуют более выраженному поражению органов-мишеней, развитию сердечно-сосудистых осложнений [110; 215]. Кроме того, наличие депрессии нередко определяет низкую степень соблюдения пациентами схему назначенного лечения [152; 191]. Для лечения таких пациентов достаточно часто требовалась трехкомпонентная антигипертензивная терапия и антидепрессанты [142].

Физическая реабилитация, применяемая в стабильном периоде ХОБЛ, призвана повысить толерантность к физическим нагрузкам [14]. Одной из важных стратегий является снижение частоты обострений ХОБЛ,

стабилизация АГ и нормализация психоэмоционального состояния пациентов, что повысит качество их жизни.

Однако, не во всех случаях базисные препараты, применяемые для лечения ХОБЛ, способны хорошо устранять симптоматику заболевания. Сравнительный анализ результатов лечения с применением коротко- и длительнодействующих бронхолитиков показал, что в группе больных, получавших короткодействующие бронхолитики кашель и одышка регистрировались в 74,1%, выделение мокроты в 70,3%, хрипы в легких в 77,8% случаев, сохранялись частые обострения, характеризующиеся нарушением клеточного состава мокроты, дисбиозом слизистых, дисбалансом провоспалительных цитокинов, более высокими значениями показателей СРБ. Однако, в группе пациентов, получавших длительнодействующие бронхолитики, были получены более обнадеживающие результаты: кашель сохранялся у 52,0%, выделение мокроты у 44,0%, одышка у 48,0%, хрипы в легких у 44,0% пациентов, однако, уровень СРБ также оставался повышенным [86; 87]. Преимущество в каждом конкретном случае отдается тому препарату, при использовании которого пациент испытывает большее облегчение симптомов [87]. Комбинация длительнодействующих бронхолитиков давала более отчетливые результаты при влиянии на основную симптоматику. Доказана высокая эффективность комбинации «Вилантерол+Умеклидиния бромид» и «Олодатерол+Тиотропия бромид» в терапии ХОБЛ, которые существенно не отличались по показателям стабилизации ФВД, уменьшения выраженности симптомов, переносимости физических нагрузок, улучшения качества жизни профилактике обострений. Хорошую эффективность продемонстрировал препарат «Ультибро» (индакатерол 110мкг+гликопиррония бромид 50 мкг) - новый комбинированный препарат, включающий пролонгированные β_2 -агонист и антихолинергик, с быстро наступающим бронходилатационным эффектом, предназначенный для лечения ХОБЛ. Комбинированное использование разных групп бронхолитиков усиливает

бронходилатирующий эффект, что позволяет уменьшить выраженность симптомов заболевания, отдалить период назначения ИГКС [164].

Как видно из приведенных результатов лечения ХОБЛ, с помощью препаратов для базисного лечения, полного эффекта достигнуть не удавалось и зачастую требовалось дополнение другими препаратами. Одной из причин таких неудач было сочетание ХОБЛ с СД II типа, недостаточный учет патогенетических механизмов каждой из составляющих указанной коморбидности.

Дополнение лечения препаратом карбоцистеин может с успехом применяться у пациентов с ХОБЛ II–III стадии, так как приводило к увеличению дистанции пройденной ходьбы в тесте с 6-минутной ходьбой, а также улучшению спирометрических показателей [4; 24]. Такие же результаты отмечены в исследовании Прибыловой Н.Н. и Шабанова Е.А. [84; 181].

Применение периндоприла для лечения АГ при ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения достоверно способствовало улучшению диффузионной способности легких с помощью окиси углерода (DLCO) у носителей I аллеля гена ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и уменьшению Rtot у больных с ID генотипом АПФ [100].

Включение 50 мкг гликопиррония в комплексную терапию ХОБЛ способствует значимому уменьшению бронхиальной обструкции, выраженности одышки и влияния ХОБЛ на качество жизни, повышает толерантность к физическим нагрузкам. Наибольший прирост ОФВ1 отмечен у больных с иницирующей терапией гликопирронием. Положительная проба с гликопирронием может быть дополнительным показанием к включению в терапию ХОБЛ [30].

Среди других видов терапии у больных ХОБЛ рассматривалась коррекция процессов свободнорадикального окисления липидов с помощью антиоксидантов и эфферентной терапии [10].

Для увеличения эффективности лечения пациентов с ХОБЛ,

сочетанной с АГ на фоне тревожно-депрессивного расстройства, необходим высокий уровень комплаентности пациентов. Уровень комплаентности у больных с ХОБЛ, в среднем, составляет 55%, и снижается при коморбидных состояниях [88]. При этом было выявлено, что он не зависит от частоты обострений заболевания и наличия тревоги и депрессии, однако, рост тревоги и депрессии отмечается с увеличением частоты обострений ХОБЛ [27], что ставит важную задачу снижения частоты обострений у таких пациентов. Обострения наиболее часто являются результатом пневмококковой инфекции.

Для профилактики обострений у пациентов успешно применяется вакцинопрофилактика. Включение вакцинопрофилактики ПКВ13 в план ведения пациентов с сочетанной патологией позволяет уменьшить степень одышки и стабилизировать основные функциональные показатели респираторной и сердечно-сосудистой систем не только в краткосрочный период, но и на протяжении как минимум 5-ти лет наблюдения [15]. Через 12 месяцев у больных ХОБЛ, которым была проведена вакцинация против гриппа, исследователями была выявлена достоверная положительная динамика клинических и лабораторно-инструментальных показателей: снижение числа обострений и госпитализаций в 2,5 и 2,6 раз, достоверная положительная динамика степени выраженности клинических симптомов, а также степени влияния тяжести одышки на состояние здоровья в 2,1 раза, достоверное снижение степени выраженности системного воспаления (ФНО- α) на 2,42 пг/мл, достоверное повышение толерантности к физической нагрузке (ТШХ) на 60,39 м [89].

Физиотерапевтическое лечение больных ХОБЛ и АГ с тревожно-депрессивными расстройствами и легочная реабилитация являются неотъемлемой частью плановой терапии [1; 89].

У больных с ХОБЛ, сочетанной с АГ и тревожно-депрессивными расстройствами, при воздействии биоадаптивной саморегуляции организма (БСО) с использованием программно-аппаратных комплексов «БОС-Пульс»

(СО РАМН, РФ) и NeXus-10 фирмы Mindmedia (Голландия) (на курс – 10 процедур) отмечалось более выраженное снижение уровней личностной тревожности (на 16,5%, $p < 0,01$), реактивной тревожности (на 13,3%, $p < 0,01$) и индекса напряжения регуляции (на 25,6%, $p < 0,01$) при сравнении с пациентами с ХОБЛ и АГ без тревожно-депрессивных расстройств. У этих же больных систолическое артериальное давление (АД) снизилось на 32,5% ($p < 0,05$), диастолическое АД – на 36,2% ($p < 0,05$), пульсовое давление – на 33,2% ($p < 0,05$). Динамика показателей функции внешнего дыхания была также более выраженной со снижением частоты дыхания на 15,6% ($p < 0,05$), повышением уровней ФЖЕЛ и ОФВ1 на 16,3% и 12,6% соответственно ($p < 0,05$ в обоих случаях) в сравнении с исходными показателями [123; 184].

Среди других методов физиотерапевтического лечения, использованных для повышения эффективности лечения ХОБЛ, было рекомендовано сочетанное применение лазерно-ультразвуковой терапии для коррекции системного и местного воспаления слизистой стенки бронхов и улучшения экспекторации мокроты [89].

Однако, данные методы могут быть применены только в санаторно-курортных условиях, и для большинства пациентов с такой коморбидностью, не могут быть широкодоступными, что обуславливает поиск эффективных и доступных для пациентов методов лечения и реабилитации.

Таким образом, современные исследования свидетельствуют, что сочетание ХОБЛ и АГ часто сопровождается развитием тревожно-депрессивных расстройств, которые утяжеляют течение указанной коморбидности в виде ухудшения бронхиальной проходимости, показателей функции внешнего дыхания, снижают толерантность пациентов к физическим нагрузкам, учащают вероятность обострений и госпитализаций, развитие осложнений ХОБЛ в виде ЛН, снижают комплаентность пациентов, что, в свою очередь, еще больше ухудшает эффективность лечебных мероприятий. Патогенез сочетания ХОБЛ и АГ с тревожно-депрессивными расстройствами многообразен и включает оксидативный и нитрозивный

стрессы, системное воспаление, вторичный иммунодефицит, микроциркуляторные расстройства. Базисные средства лечения ХОБЛ и АГ на фоне тревожно-депрессивных нарушений не в полном объеме устраняют указанные патогенетические механизмы, что вызывает необходимость дополнения лечения медикаментозными и немедикаментозными методами, проведения медицинской реабилитации на амбулаторном этапе. Выбор дополнительных методов лечения, который может быть эффективным при указанной коморбидности и не противопоказан при ее составляющих, а также доступным для пациентов, является важной медицинской задачей.

1.2 Предпосылки для введения препаратов L-аргинина и глицина в лечение ХОБЛ, сочетанной с АГ и тревожно-депрессивным расстройством

Прямым предшественником синтеза NO является L-аргинин [254]. NO, который синтезируется из L-аргинина, является биологическим медиатором и имеет большой положительный спектр действия. В настоящее время он рассматривается как один из самых сильных вазодилататоров в терапевтической практике [56; 187; 209]. Вот почему, учитывая его особенности, в настоящее время исследуются возможности использования препаратов L-аргинина, в частности, при ХОБЛ [187]. Положительное влияние L-аргинина было показано на повышение скорости кровотока у больных ХОБЛ. У послеоперационных больных наблюдалось протективное влияние L-аргинина на развитие нарушений легочной гемодинамики и процессов ремоделирования кровотока в сосудах малого круга при экспериментальной гипертензии на кошках. Дополнительным утверждением целесообразности использования L-аргинина в лечении обострения ХОБЛ являются данные относительно положительного эффекта его использования в эксперименте с искусственно вызванной гипоксией животных. Значение введения экзогенного L-аргинина по данным других исследователей

заключается в возможности модуляции продукции NO с одной стороны, и в достижении его физиологической нормы в организме – с другой [226; 247]. Открытой остается проблема компенсации дефицита NO или коррекции продукции и утилизации [205; 206].

При пероральном применении L-аргинин снижает агрегацию тромбоцитов и уменьшает эндотелиальную адгезию моноцитов, при повышении его концентрации в плазме проявляется эффект неспецифической вазодилатации за счет осмотического эффекта, что способствует положительному эффекту при атеросклерозе и ИБС [188]. В плацебо-контролируемых исследованиях L-аргинин демонстрировал снижение реактивности тромбоцитов и адгезивности моноцитов, причем, эффект сохранялся в течение 2-х недель после прекращения терапии. У пациентов с ИБС прием L-аргинина способствовал повышению коронарного кровотока в ответ на ацетилхолин и повышал толерантность к физической нагрузке, уменьшал окисление ЛПНП [200], положительно влиял на иммунную систему больных [154], на снижение АД [231]. Все это создает предпосылки для введения L-аргинина в комплекс лечения больных ХОБЛ, сочетанной с АГ и тревожно-депрессивным расстройством.

Таким образом, позитивные эффекты препарата L-аргинина с потенциальным антиатерогенным, вазодилиатирующим эффектами, способностью подавлять экспрессию молекул адгезии, уменьшать адгезивные свойства тромбоцитов, и тем самым, улучшать микрореологию, предоставляют возможность использовать препарат L-аргинина в лечении ХОБЛ, сочетанной с АГ и тревожно-депрессивным расстройством.

Следует отметить, что у пациентов кардиологического профиля лечение препаратами с антидепрессивной направленностью не всегда эффективно и безопасно [152], что предполагает поиск новых препаратов: эффективных и не противопоказанных при данной коморбидной патологии.

Незаменимая аминокислота Glycine (гликокол, аминокусусная или аминоэтановая кислота) относится моноаминомонокарбоновым кислотам.

Глицин является первой аминокислотой, выделенной из белковых гидролизатов в 1820 году Braconnot. Молекулярная масса вещества составляет 75,07 г/моль. Название простейшая алифатическая аминокислота приобрела из-за сладковатого вкуса, само вещество представляет собой бесцветные кристаллы. Суточная потребность человеческого организма в глицине – 3 грамма.

Глицин содержится во всех тканях организма, особенно много его в головном и спинном мозге. Фармацевтический препарат Глицин создан в лаборатории регуляторов обмена веществ Медицинского научно-производственного комплекса «Биотики» (Россия) [82]. Основным действующим веществом препарата является заменимая аминокислота глицин, представленная в виде кристаллического порошка белого цвета, а фармацевтическим носителем - метилцеллюлоза (0,5 - 2,0 мас. %).

Как отмечают разработчики препарата, глицин оказывает стрессопротекторное, антистрессорное, ноотропное, седативное и детоксицирующее действие [82].

Таблетки глицина улучшают процессы метаболизма головного мозга. Аминокислота регулирует обмен веществ, нормализует, активизирует процессы защитного торможения в центральной нервной системе. Вещество обладает альфа-адреноблокирующим, глицин- и ГАМК-ергическим, антиоксидантным, антиоксидантным действием, цитопротекторным действием [255; 59], иммуномодулирующим действием [232].

Благотворное влияние глицина, проявляющееся в снижении степени метаболического дисгемеостаза [35], было выявлено на процессы адаптации при смене двигательных режимов, положительном действии препарата на биоэлектрическую активность миокарда, что, вероятно, связано с его корректирующим влиянием на процессы перекисного окисления липидов и электролитный обмен [144]. Под действием глицина происходит изменение качественного состава веществ среднемолекулярного пула, их количественного содержания, перераспределение веществ низкой и средней

молекулярной массы в крови, что может рассматриваться как вариант оптимальной коррекции метаболических процессов [57] и детоксикации. У больных алкогольным гепатитом метаболические свойства глицина оказывали антитоксическое и цитопротекторное действие [183], способствовали интенсификации репаративных процессов, а также влияли на возрастные изменения молекулы коллагена, темп и этапы физиологического старения. Глицин выявлял способность повышать устойчивость лабораторных животных к гипоксии и ограничивать выраженность метаболических и поведенческих реакций животных в условиях острой и хронической циркуляторной ишемии головного мозга [98]. Противоишемический эффект глицина может быть связан с улучшением микроциркуляции, поскольку известно, что нанесение глицина на глиальную оболочку головного мозга крысы приводит к существенному (примерно в 1,5–2,0 раза) расширению артериол [242].

Как естественный метаболит организма, глицин проявляет свойства энергетического антигипоксанта прямого действия, уменьшая степень гипоксического повреждения дыхательной цепи, в то же время не обладающего побочным действием [2; 172].

Препарат глицин оказывает нормализующее влияние на вегетативную дисрегуляцию у больных ревматоидного артрита с исходной симпатикотонией и эйтонией, а также на показатели психоэмоционального состояния. Препарат может быть рекомендован для курсового применения у пациентов с исходной симпатикотонией и эйтонией на фоне обычной терапии ревматоидного артрита [186]. Стрессовые ситуации, при которых увеличивается психоэмоциональная нагрузка, тоже являются показанием для **назначения терапии глицином [Инструкция]. Все** выше сказанное создает предпосылки для возможности применения препаратов L-аргинина в период обострения ХОБЛ, сочетанного с АГ и тревожно-депрессивным расстройством, а препарата глицина – на этапе амбулаторного лечения этих больных.

Таким образом, сочетание ХОБЛ с АГ является фактором взаимного отягощения течения обоих заболеваний с ухудшением течения бронхообструктивного синдрома, нарастания дыхательной недостаточности у пациентов, снижения толерантности к физической нагрузке у больных и приводит к появлению и прогрессированию синдрома тревожно-депрессивных расстройств. Патогенетическими механизмами, обеспечивающими такое сочетание, являются оксидативный стресс, нарушения метаболизма оксида азота, иммунные нарушения, системное воспаление, ухудшение микроциркуляции. Клинические проявления и их патогенетические основы сосуществования ХОБЛ, АГ и тревожно-депрессивного расстройства способствуют еще большему снижению функциональных возможностей пациентов, прогрессированию обоих заболеваний, снижению комплаентности и эффективности проводимой терапии. При этом базисные средства лечения, улучшая общее состояние пациентов, не устраняли изменения основных патогенетических показателей, существенно не влияли на выраженность тревожно-депрессивного синдрома, что вызвало необходимость рассмотреть дополнение базисных средств в период обострения ХОБЛ, сочетанной с АГ и тревожно-депрессивным расстройством, препаратом L-аргинина, а на амбулаторном этапе в стабильный период ХОБЛ у этих больных - препаратом глицина.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Характеристика исследованных больных

Под наблюдением находились 189 пациентов. Средний возраст больных составлял $52,3 \pm 3,4$ лет. Среди них был 157 больных с ХОБЛ клинической группы В (GOLD II), в том числе 86 больных – с обострением ХОБЛ, сочетанной с АГ I-II стадии, I-II степени (основная группа), 71 больных с обострением ХОБЛ (I контрольная группа). Все пациенты были в возрасте от 40 до 69 лет и лечились в стационарных отделениях городских больниц г. Донецка на протяжении 2008-2019 гг. Среди обследованных больных с ХОБЛ мужчин было 160 (84,7 %), женщин – 29 (15,3 %). 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. Больные с АГ I-й стадии I-II степени – 32 человека, вошли во II контрольную группу, длительность болезни у них составляла $8,4 \pm 0,6$ лет.

ХОБЛ определяли как заболевание, которое можно предотвратить и лечить, и которое возникает в ответ на патогенное ингаляционное воздействие частиц или газов с неполностью обратимым ограничением воздушного потока [154]. Диагноз ХОБЛ, степень тяжести обострения и объем терапии базисной и обострения в начале исследования определялись в соответствии с международными рекомендациями GOLD 2010-2019 и Приказами МОЗ Украины №128 от 19 марта 2007г. и № 555 от 27 июня 2013г. и федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению ХОБЛ утве. Диагноз ХОБЛ устанавливался на основании жалоб, анамнестических данных, клинической картины заболевания, результатов лабораторного и инструментального обследования. ХОБЛ у исследованных больных рассматривалась как клинической группы В, если по шкале mMRC уровень одышки у них составлял > 2 баллов, результат САТ-теста - > 10

баллов, уровень ОФВ₁ был > 50 %, количество обострений – менее 1 в год. Для установления степени дыхательной недостаточности использовали существующие рекомендации [4].

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

Под гипертонической болезнью — ГБ (эссенциальной артериальной гипертензией – АГ) рассматривали заболевание, характеризующееся уровнем АД ≥140/90 мм рт. ст., что обусловлено суммой генетических и внешних факторов и не связано с какими-либо самостоятельными поражениями органов и систем. В основе ГБ лежит срыв нормальной неврогенной и (или) гуморальной регуляции сосудистого тонуса с постепенным формированием органических изменений сердца и сосудистого русла.

Артериальная гипертензия (АГ) – состояние при котором систолическое АД превышает 140 мм рт.ст. и диастолическое АД – 90 мм рт.ст., зафиксированное как минимум в результате трех различных измерений, в состоянии покоя при условии, что пациент в этот день не принимал лекарственных средств, изменяющих артериальное давление.

Степень АГ и факторы сердечно-сосудистого риска определяли в соответствии с Рекомендациями по лечению артериальной гипертензии у взрослых (2013-2018), разработанными Рабочей группой по лечению артериальной гипертензии Европейского общества по изучению гипертонии

(ESH) и Европейского кардиологического общества (ESC) и Федеральным клиническим рекомендациям (2013, 2014, 2019).

Согласно рекомендациям АГ I степени определяли при систолическом АД в пределах 140-159 мм. рт. ст. или/и диастолическом – 90-99 мм рт. ст. II степень АГ диагностировалась, если систолическое АД больных находилось в пределах 160-179 мм. рт. ст. и/или диастолическое 100-109 мм рт. ст. Все больные с наличием ГБ (АГ) в фазу обострения ХОБЛ имели I стадию и I-II степень гипертензии и 1-2 фактора риска, среди которых были отягощенная наследственность по ГБ и/избыточная масса тела, и/или мужской пол, то есть могли быть отнесены к группе умеренного дополнительного кардиоваскулярного риска. Продолжительность ГБ у больных была $3,2 \pm 0,3$ лет. Под данной стадией мы считали повышение систолического АД до 140-159 мм рт. ст. и/или диастолического 90-99 при отсутствии объективных признаков поражения органов-мишеней. Всем обследованным с имеющейся ГБ проводили амбулаторное мониторирование АД (АМАД) с помощью аппарата «Omron M6 Comfort» (Omron, Япония) с оценкой его результатов согласно данным, имеющимся в доступной литературе [31; 132; 137–138; 201; 241].

У 61 пациентов (70,9%) встречались сопутствующие заболевания, среди которых были болезни системы пищеварения (функциональная желудочная диспепсия, дискинезия желчевыводящих путей, хронический панкреатит), которые больные связывали с длительным употреблением медикаментов, вегето-сосудистая дистония, и др. (остеохондроз, деформирующий остеоартроз вне обострения, варикозное расширение вен ног).

В начале обследования все больные находились в периоде среднетяжлого инфекционного обострения ХОБЛ, которое проявлялось увеличением одышки, объема и гнойности мокроты, повышением температуры тела, дыхательный дискомфорт. При этом базисная терапия, постоянно принимаемая пациентом, не улучшала состояния больного в течение 1-2 суток самонаблюдения пациентов. У больных наблюдались

также тревожность или проявления депрессии в виде сниженного настроения, у некоторых – повышенная возбудимость, нарушения сна, его ритма, глубины и продолжительности, сниженные аппетита, гиперемия зева, иногда - потливость. Всем больным проводилось общеклиническое, биохимическое, спирометрическое и рентгенологическое обследование органов грудной клетки (при необходимости компьютерная томография органов грудной клетки, бронхоскопия по показаниям).

У всех больных изучалась медицинская документация и, если в документации были указания на подъемы АД, на догоспитальном этапе или потом в стационаре они были проконсультированы кардиологом. Для сравнения результатов исследования больных ХОБЛ, сочетанным с АГ, и для определения влияния АГ на основные клинические показатели и звенья патогенеза были обследованы 71 больных с ХОБЛ клинической группы В без АГ и признаков тревожно-депрессивного расстройства. Общая характеристика всех обследованных пациентов с ХОБЛ представлена в таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Общая характеристика всех обследованных больных ХОБЛ (n=157)

Показатель	Абс.	%
Клиническая группа ХОБЛ В (GOLD II)	157	100
Возраст больных (лет):		
- 40-49	19	12,1
- 50-59	95	60,5
- 60-69	43	27,4
3. Пол больных:		
– мужчины	134	85,4 %
– женщины	23	14,6 %

5. Место жительства:		
– город	86	54,8
– село	71	45,2
6. Профессия:		
– рабочие	101	64,3
– служащие	23	14,6
– не работающие	33	21,1

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

Критериями исключения были больные с бронхиальной астмой, больные ХОБЛ других клинических групп (А, С, D), злокачественные опухоли, туберкулез, отказ от участия в исследовании, ненадлежащее выполнение рекомендаций относительно обследования и лечения, вирусные заболевания печени, злоупотребление алкоголем и наркотическими веществами, ВИЧ-инфекция, наличие психических заболеваний.

Лечение всех больных осуществлялось согласно существующим рекомендациям по ХОБЛ и АГ. В лечении использовались режим и диетическое питание (диета № 10 для больных ХОБЛ, сочетанной с АГ и № 15 – для больных ХОБЛ без АГ). Лечение в стационаре включало назначение бронхолитиков короткого действия (сальбутамол, фенотерол/ипратропиум, ипратропиум) при помощи небулайзеров компаний «Omron», «Gamma» и «ЮрияФарм», антибиотиков (из группы респираторных фторхинолонов, защищенных аминопенициллинов и цефалоспоринов), системных ГКС препаратов (метилпреднизолон, дексаметазон) и небулизированных форм ингаляционных

глюкокортикостероидов (будесонид, флютиказон), при необходимости – теофиллины пролонгированного действия перорально (аминофиллин), муколитические и мукорегуляторные средства (ацетилцистеин, амброксол). Базисная терапия пациентов включала использование пролонгированных β_2 -адреномиметиков (сальметерол, формотерол, индекатерол) и холинолитиков пролонгированного действия (титропиум бромид и гликопироний), а также их комбинации в виде дозированных ингаляторов (умеклидинум / вилантерол; тиотропий/олодотерол; тиотропия бромид), при необходимости назначались ИГКС (будесонид, в сочетании с β -агонистами пролонгированного действия (будесонид/формотерол, сальметерол/флютиказон, вилантерол/флютиказона фураат). Из гипотензивных препаратов применялись ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента - лизиноприл, эналаприл в дозе 10-20 мг/сутки или антагонисты калия дигидропиридинового ряда пролонгированные - амлодипин 5-10 мг/сут.

Общая характеристика больных II контрольной группы представлена в таблице 2.2.

Таблица 2.2 – Общая характеристика больных II контрольной группы (с АГ) (n=32)

Показатель	Абс.	%
Больные с АГ	32	100
Возраст больных (лет):		
- 40-49	4	12,5
- 50-59	19	59,4
- 60-69	9	28,1
3. Пол больных:		
– мужчины	15	46,9 %
– женщины	17	53,1 %
5. Место жительства:		

– город	18	56,3
– село	14	43,7
6. Профессия:		
– рабочие	20	62,5
– служащие	5	15,6
– не работающие	7	21,9

Физиотерапевтическое лечение осуществлялось с использованием массажа груди и спины, магнитотерапии на грудную клетку, дыхательной гимнастики при улучшении состояния больных.

Больные основной группы соответственно виду лечения были разделены на две подгруппы, в том числе, 45 больных – подгруппа «а» и 41 пациент – подгруппа «б» (см. табл. 2.3).

Таблица 2.3 – Общая характеристика больных подгрупп основной группы (n=86)

Показатель	«а» Абс/%	«б» Абс/%
Больные с ХОБЛ, сочетанной с АГ и тревожно-депрессивным расстройством	45/100	41/100
Возраст больных (лет):		
- 40-49	5/11,1	5/12,2
- 50-59	26/57,8	23/ 56,1
- 60-69	14/31,1	13/31,7
3. Пол больных:		
– мужчины	38/84,4	35/85,4
– женщины	7/15,6	6/14,6
5. Место жительства:		
– город	25/55,6	23/56,1
– село	20/44,4	18/43,9

6. Профессия:		
– рабочие	29/64,4	26/63,4
– служащие	6/13,3	6/14,6
– не работающие	10/22,3	9/22,0

Примечание. $p > 0,05$ – различия между подгруппами недостоверны.

Больные подгруппы «а» получали лечения обострения ХОБЛ, сочетанной с АГ и тревожно-депрессивным расстройством, согласно протоколам, которое было условно обозначено как "базисное". Больным подгруппы «б» дополнительно к базисным средствам лечения обострения ХОБЛ, сочетанной с АГ, и тревожно-депрессивным расстройством, назначали препарат L-аргинина «Тивортин» по 100 мл внутривенно капельно 1 раз в день в течение 10 дней [145]. И глицин-форте по 1 таблетке 1 раз в сутки, который затем продолжали принимать на амбулаторном этапе.

Все дополнительные препараты, включенные в базисное лечение, хорошо переносились больными, случаев побочного действия отмечено не было.

Для сравнения результатов исследования с практически здоровыми лицами были обследованы 36 практически здоровых доноров в таком же возрастном и гендерном диапазоне (см. табл. 2.4).

Таблица 2.4 – Общая характеристика практически здоровых лиц (n=36)

Показатели	Абс.	%
Возраст больных (лет):		
- 40-49	4	11,1
- 50-59	20	55,6
- 60-69	12	33,3

2. Пол:		
– мужчины	30	83,3
– женщины	6	16,7
3. Место жительства:		
– город	20	55,6
– село	16	44,4
4. Профессия:		
– рабочие	22	61,1
– служащие	6	16,7
– не работающие	8	22,2

Таким образом, формирование групп осуществлялось случайным распределением. Больные с ХОБЛ, сочетанной с АГ и тревожно-депрессивным расстройством, в пределах каждой подгруппы достоверно не отличались между собой по возрасту, полу, месту проживания, сопутствующим заболеваниям, что давало возможность сравнивать результаты лечения.

2.2 Методы исследования и математическая обработка полученных результатов

Клиническое обследование больных включало изучение жалоб, анамнестических данных. У всех пациентов выявлялись клинические синдромы, присущие обострению ХОБЛ (респираторный, необратимой бронхиальной обструкции, астено-невротический), сухие свистящие хрипы над легочными полями, нарушения легочной вентиляции и другие). Кроме того, пациентов с сочетанием ХОБЛ и АГ периодически беспокоили подъемы артериального давления, головная боль. Для оценки респираторного синдрома у всех больных с ХОБЛ независимо от наличия АГ в стационаре

использовали данные шкалы mMRC и САТ-теста [180, 222]. Обязательный объем лабораторных исследований включал определение общеклинических (анализы крови, мочи, кала) и биохимических показателей (протеинограмма, глюкоза, печеночные пробы, липидограмма), анализ мокроты. Биологическими средами больных, подлежащих исследованию, были сыворотка и форменные элементы крови, моча, мокрота. Биохимические исследования сыворотки крови выполнялись в соответствии с унифицированными методами. СРБ у здоровых лиц составлял $(3,7 \pm 0,6)$ мг/л [81] и включали определение белка и его фракций, липидный спектр крови.

Функциональную активность В-лимфоцитов определяли по продукции сывороточных иммуноглобулинов (Ig) классов IgA, IgM, IgG методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем «Roche» на биохимическом анализаторе-фотометре Спектрофотометр СФ-26 (ЛОМО, Россия). Уровни IgA, IgM, IgG определяли в супернатанте, полученном после центрифугирования при длине волны 340 нм. Интенсивность цвета в лунках полистирольных планшеток прямо пропорциональна количеству IgA, IgM, IgG в биологическом материале. Единицы измерения – мг/дл [223].

Определение уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) осуществляли по методике V. Haskova (1977) в модификации К. А. Максимович, В. В. Желтвай (1995). Единицы измерения – у. е.

Фенотипирование лимфоцитов у всех обследованных для определения CD3+, CD22+, CD4+, CD8+, CD316+, CD25+, проводили с использованием наборов моноклональных антител BD Simultest (США) - табл. 2.5.

Таблица 2.5 – Некоторые иммунные показатели крови у здоровых лиц (n=32), $M \pm m$

Показатель	Показатель здоровых лиц (n=32)
IgA, г/л	$1,34 \pm 0,09$
IgM, г/л	$1,62 \pm 0,08$
IgG, г/л	$11,8 \pm 0,4$

IgE, ME/мл	27,6±8,2
ЦИК, у.е.	106,0±15,6
CD3+, %	73,25±1,46
CD4+, %	41,68±1,56
CD8+, %	24,37±1,36
CD4/CD8	1,71±0,22
CD22+, %	16,31±1,51
CD16+, %	6,64±0,53
CD25+, %	42,10±1,12

В основе метода лежит взаимодействие моноклональных антител, отмеченных флуоресцентной меткой, с поверхностными антигенами лимфоцитов с последующим анализом образцов на проточном цитофлуориметре.

Исследование продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) мембран эритроцитов включало определение уровня диеновых конъюгат (ДК) (И.Д. Стальная, 1977) и малонового диальдегида (МДА) по методу (И.Д. Стальной, Т.Г. Гариашвили, 1977). Диеновые конъюгаты определяли путем экстракции органическими растворителями (гептанизопропилового спирта) эритроцитарных липидов с последующей спектрофотометрией в гептановой фазе полиненасыщенных жирных кислот с системой сопряженных двойных связей и пиком поглощения при длине волны $\lambda_{\max} = 233$ нм.

Метод определения малонового диальдегида основан на том, что в кислой среде МДА реагирует с 2-тиобарбитуровой кислотой, образуя окрашенный триметиновый комплекс с максимумом поглощения при длине волны $\lambda = 532$ нм. Единицами измерения ДК и МДА являются ммоль/л.

Среди ферментов антиоксидантной защиты важная роль принадлежит церулоплазмину (ЦП). Исследование ЦП проводили методом N. A. Rawin в

модификации (В. Г. Колб, В. С. Камышникова, 1971). Метод основывается на окислении фенилендиамина при наличии меди. Ферментативную реакцию останавливали добавлением 3% раствора фтористого натрия. По оптической плотности образовавшихся продуктов оценивали концентрацию церулоплазмина в ммоль/л. Показатели ПОЛ-АОЗ у здоровых лиц приведены в табл. 2.6.

Таблица 2.6 – Показатели перекисного окисления – антиоксидантной защиты у здоровых лиц, $M \pm m$ (n=36)

Показатель	Средние значения у здоровых лиц (n=36)
ДК, ммоль/л	14,56±0,21
МДА, ммоль/л	6,24±0,42
ЦП, ммоль/л	1,82±0,16

Уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе определяли с помощью прибора «NIOX MINO». Уровень NO_x в сыворотке крови определялся в соответствии с описанными методиками (Stolarek R., Kulf R., Kurmanowska Z., Nowak D., 1998). Для количественного определения NO_x спектрофотометрическим методом строили калибровочную кривую для оптической плотности стандартных растворов $NaNO_2$ в диапазоне концентраций 0-150 мкмоль/л. Измеряли на спектрофотометре „Rider PR 2100” при длине волны $\lambda=540$ нм. Содержание NO_x у исследуемых в биологических жидкостях у здоровых лиц составляло в сыворотке крови $4,37 \pm 0,2$ мкмоль/л. Для определения показателей состояния липидного обмена изучали по уровню общего холестерина, триглицеридов, с использованием стандартных ферментативных наборов – см. табл. 2.7.

Таблица 2.7 – Некоторые биохимические показатели у здоровых лиц (n=36), М ±m

Показатель	Величины показателей
1. Общий белок, г/л:	75,30±1,80
– альбумин/глобулиновый коэффициент, у.е.	1,50±0,10
2. NO _x , мкмоль/л:	4,40±0,10
3. Холестерин, ммоль/л	4,6±0,23
4. Липопротеиды:	
- ТГ, ммоль/л	1,58±0,1
- ЛПНП, ммоль/л	2,38±0,2
- ЛПОНП, ммоль/л	0,67±0,1
- ЛПВП, ммоль /л	1,2±0,1

Рентгенологическое исследование включало рентгенографию органов грудной клетки в прямой и боковой проекции (по показаниям выполнялись фибротреахеобронхоскопия, компьютерная томография).

Для изучения ФВД применялся компьютерный спирограф «MasterScore СТ» (Eric Jaeger, Германия). Анализировались основные показатели кривой „поток-объем”: форсированного выдоха и структуры общей емкости легких, приведены в должных величин (в процентах): жизненная емкость легких (ЖЕЛ), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), ОФВ₁, мгновенные максимальные скорости выдоха на уровне 75%, 50% и 25% от FVC (МОС75, МОС50, МОС25). Для оценки обратимости бронхиальной обструкции обструкции использовался фармакологический ингаляционный тест с β2-адреномиметиком сальбутамолом (400 мкг); результаты оценивались через 15-30 мин. после ингаляции препарата. Увеличение FEV1 <12 % от исходной величины расценивалось нами как необратимая бронхиальная обструкция у пациентов с ХОБЛ, а у здоровых лиц показатель составлял 4,3±0,3% - как физиологическая реакция.

Показатели спирограммы у практически здоровых лиц и пациентов II контрольной группы не выходили за пределы нормальных значений – табл. 2.8.

Таблица 2.8 – Показатели спирограммы у практически здоровых лиц и пациентов II контрольной группы ($M \pm m$)

Показатель	Группы больных	
	Практически здоровые лица (n=36)	II контрольная группа (n=32)
ЖЕЛ (л)	4,1±0,5	3,8±0,6
% к должн.	86,1±4,1	85,3±3,9
ОФВ ₁ , л/с	3,6±0,5	3,4±0,5
% к должн.	83,5±4,3	83,7±2,9
ФЖЕЛ	3,8±0,5	3,7±0,3
	81,9±3,7	79,4±3,6
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	94,7±3,5	91,9±3,2
ПСВ	3,6±0,3	3,5±0,4
МОС ₂₅	66,1±3,6	66,4±3,4
МОС ₅₀	72,5±3,9	73,1±3,7
МОС ₇₅	58,2±3,3	57,9±3,5

Примечание. $p > 0,05$ при сравнении показателей между группами.

Пульсоксиметрию для определения сатурации кислорода (SpO₂) у больных осуществляли с помощью аппарата «Ютасокси – 200» (Utas, Украина). Показатель SpO₂ у здоровых лиц равнялся (97,4±1,2) %.

Все больные подлежали измерению АД. Если АД выявлялось повышенным при первом измерении или больной принимал гипотензивные средства, его измеряли дважды в сутки прибором «Omron M6 Comfort» (Omron, Япония). И затем в течение 1 суток мониторировали АД аппаратом ВАТ 41-1 (ПОО Икс–ТЕХНО, Украина) 28 больным. Измеритель

представляет собой действующий по осциллометрическому методу автоматический прибор для разовых измерений и суточного мониторинга АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС). С помощью предварительно предоставленной программы пациентам с ГБ измерителем ВАТ-41-1 регистрировали систолическое и диастолическое АД при поступлении в стационар, при выписке из стационара в течение 1 суток, через 15 минут в дневные часы (с 7-00 до 22-00) и через 30 минут – в ночные часы (с 22-00 до 7-00), а также через 1 месяц после назначения лечения с глицином на амбулаторном этапе и анализировали полученные данные с помощью персонального компьютера с программным обеспечением «АРИАДА», разработанным специально для ВАТ-41. Исследовались средние значения для САД и для ДАД(мм рт. ст.), мм рт. ст.), максимальные (Max) и минимальные (Min) значения САТ и ДАТ (мм рт.ст.), стандартное отклонение (СО), суточный индекс (СИ, %), индекс площади (ИП) – мм рт. ст., гипотонический индекс времени (гипо-ИВ - %), гипотонический индекс площади (гипо-ИП – мм рт. ст.), индекс нарастания (ИН – мм рт ст.), скорость нарастания (СН-мм рт. ст./час), ЧСС (уд. в мин.), удвоенное произведение (УП) – мм рт.ст./мин., рассчитываемое по формуле:

$$\text{УП} = \text{САД} \times \text{ЧСС} \text{ (табл. 2.9).}$$

Таблица 2.9 – Некоторые показатели суточного мониторинга АД у здоровых лиц (n=36), M±m

Величина Показатель	САД	ДАД	СрАД	ПАД	ЧСС	УП
Среднее	112,4±7,8	70,6±4,3	84,5±3,7	41,8±6,1	70,7±5,2	7968,4±21,3

Max	122,0±6,2	82,0±6,5	95,3±3,2	50,0±4,3	82,3±5,3	9760,3±18,9
Min	100,8±7,9	60,4±4,2	73,3±4,1	37,3±0,3	55,0±3,4	5885,2±25,3
CO	5,1±0,3	4,6±0,2	4,6±0,1	2,1±0,3	5,8±0,6	2299,1±32,4
СИ	5,6±0,6	6,7±0,4	6,3±0,3			
ИБ	0,0	0,0	0,0			
ИП	0,0	0,0	0,0			
гипо- ИБ	0,0	0,0	0,0			
гипо- ИП	0,0	0,0	0,0			
ИН	15,7±0,9	13,3±0,3				
СН	3,34±0,2	2,9±0,1				

В настоящее время считается доказанным, что у лиц с недостаточным (менее 10%) снижением АД в ночные часы и ночной гипертензией имеется больший риск развития сердечнососудистых осложнений, т.е. можно говорить об установленном прогностическом значении исходного СИ.

Суточный индекс рассчитывался программным обеспечением прибора для СМАД в автоматическом режиме с параметрами по характеру снижения АД: ночное снижение АД – «dipper» 10-20, недостаточное – «non-dipper» – 0-10, ночная гипертензия – «night-picker» менее 0, чрезмерное «over dipper» – более 20.

По показаниям больным проводилось бронхоскопическое исследование дыхательным бронхоскопом фирмы бронхоскопом «Олимпус» BF TYPE TE 2 (Япония). Осмотру подлежали внутренняя поверхность трахеи и бронхов, рельеф слизистой оболочки и ее складок, сосудистый рисунок,

конфигурацию устьев и шпор; оценивались распространенность (ограниченный, диффузный) и характер (катаральный, гнойный, катарально-гнойный) эндобронхита [11].

Эмоциональные нарушения оценивались по шкале депрессии Бека и шкале тревожности Спилбергера-Ханина [Психометр. шкалы]. При исследовании эмоционального статуса была исследована реактивная и личностная тревожность. Реактивная тревожность возникает как реакция на стрессоры, чаще все социально-психологического плана (ожидание агрессивной реакции, угроза самоуважению и т.д.), личностная – дает представление о подверженности личности воздействию тех или иных стрессоров по причине своих индивидуальных особенностей.

Одними из наиболее распространённых заболеваний являются патология сердечно-сосудистой и дыхательной систем: удельный вес смертельных случаев по причине сердечно-сосудистых заболеваний составляет 30% от общего показателя смертности, среди же нарушений дыхательной системы лидирующие позиции занимает хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) и синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) [85]. Последнее обнаруживается у 100 миллионов человек во всём мире, что составляет примерно 4% среди взрослого населения [26; 111]. Таким образом, выявление функциональных нарушений, как маркеров проявлений соматических заболеваний данных жизненно-важных систем организма, остаётся наиболее актуальной проблемой современной медицины. Одним из таких является тревожно-депрессивный синдром (ТДС), который встречается у 4,4-20% населения в мире [157]. Среди пациентов с ХОБЛ ТДС встречается в 55% случаев [165], а среди больных, страдающих нарушениями дыхания во сне, патология психоэмоциональной сферы наблюдается у 100% из них. Следовательно, существует патогенетическая связь между аффективной патологией и тяжестью течения заболеваний лёгочной системы, что наблюдается при функциональных исследованиях, в том числе, и сомнологических.

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 [94; 136; 140; 148; 161; 241]. 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 [149; 158]. 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 [149]. 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 [158; 176]. 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 [149]. ОАС повышает риск инсульта независимо от других цереброваскулярных факторов риска [149].

Всего в сомнологическом исследовании приняло участие 78 пациентов. Данная выборка была разделена на 3 группы: 1 – пациенты с ХОБЛ и АГ, 2 – пациенты с ХОБЛ и АГ с наличием ТДС и 3 - контрольная группа. Все пациенты прошли сомнологическое исследование при помощи аппарата SOMNOcheck micro CARDIO (Weinman, Германия), при котором определялись следующие показатели: индекс кардиального риска (CRI), индекс апноэ/гипопноэ (АHI) (обструктивный (оАHI) и центральный (цАHI)), 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).

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 (q_{25}) и верхний квартили (q_{75}). 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 H -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 $p < 0,05$.

Изучение медицинской документации осуществлялось путем копирования историй болезни, амбулаторных карт исследованных больных (анализировались дневниковые записи, выписные эпикризы, результаты инструментального и лабораторного исследований). Изучались талоны регистрации уточненных диагнозов, журналы регистрации вызовов врача на дом, выдачи больничных листков, журналы вызовов на дом врачей «скорой медицинской помощи».

Приведенные данные свидетельствуют о том, что для достижения цели исследования и решения поставленных задач были сформированы репрезентативные группы и подгруппы больных, а избранные современные информативные методы исследования позволяли в полном объеме объективно оценивать состояние органов и систем у практически здоровых лиц и исследованных пациентов.

ГЛАВА 3

**КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОНИЧЕСКОЙ
ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ, СОЧЕТАННОЙ С
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ТРЕВОЖНО-
ДЕПРЕССИВНЫМ РАССТРОЙСТВОМ**

Средний возраст больных основной группы составлял $52,3 \pm 3,4$ года, среди них мужчин было 73 (84,9%), женщин – 13 (15,1%). Индекс курения равнялся $20,4 \pm 2,5$ пачка-лет. Средний возраст пациентов I контрольной группы составлял $53,2 \pm 3,3$ года, среди них женщин было 6 (18,8%), мужчин – 26 (81,2%) с индексом курения $23,1 \pm 3,2$ пачка-лет. Длительность заболевания ХОБЛ пациентов основной группы составляла $6,4 \pm 0,8$ лет, I контрольной группы – $6,5 \pm 0,4$ лет. У пациентов основной группы отмечалось $0,9 \pm 0,2$ случая инфекционных обострений в год, 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 у всех больных составляла $2,4 \pm 0,3$ дней. Обострение ХОБЛ было оценено как инфекционное средней тяжести – сатурация кислорода (SpO₂) – $93,4 \pm 1,8\%$.

У исследованных лиц основной группы при поступлении в стационар АГ I стадии I степени выявлялась в 69 (80,2%) случаях, АГ I стадии II степени – у 17 (19,8%) человек, у пациентов II контрольной группы АГ I степени диагностировалась в 27 случаях (84,4%), II – в 5 (15,6%). Отягощенная наследственность по АГ среди всех пациентов основной группы наблюдалась в 42 (48,8%) случаев. Среди пациентов II контрольной группы отягощенная наследственность по АГ была отмечена у 24 лиц (75,0%). АГ впервые при поступлении с обострением ХОБЛ была выявлена у 7 (8,1%) пациентов основной группы. У 63 пациентов основной группы

(73,3%) симптомы ХОБЛ предшествовали появлению повышенного АД. Начало АГ у этих больных отмечалось в возрасте $36,7 \pm 2,4$ лет. Систематически лечились от АГ до поступления в стационар с обострением ХОБЛ 62 (72,1%) пациента.

У пациентов основной группы отмечалась связь обострения ХОБЛ с подъемом АД.

В начале периода наблюдения все показатели пациентов обеих подгрупп «а» и «б» основной подгруппы были сравнимы между собой.

Все пациенты в периоде обострения отметили усиление одышки, количества и гнойности мокроты. По результатам исследования у всех пациентов основной группы и I контрольной группы был выявлен общеинтоксикационный синдром, который проявлялся повышенной температурой тела до $37,5 - 38,2^{\circ}\text{C}$ у 64 пациентов (74,4%) основной группы и у 53 (74,6%) пациентов I контрольной группы, а также – потливостью, общей слабостью, головной болью у всех обследованных больных основной группы (100%) и периодической – у 54 пациентов (76,1%) I контрольной группы. У всех пациентов с ХОБЛ (100%) и ХОБЛ, сочетанной с АГ (100%) и тревожно-депрессивным расстройством, диагностировался респираторный синдром, который характеризовался одышкой смешанного характера при незначительной физической нагрузке – ходьба по ровной поверхности, надсадным кашлем, беспокоившим их в течение суток, с выделением значительного количества – до 30-50 мл вязкой мокроты желтого, желто-зеленого или серого цвета, дистанционными свистящими хрипами, чувством постоянной тяжести в грудной клетке, стеснением в груди.

Астенический синдром в виде общей слабости, снижения работоспособности отмечали 81 пациент (94,2%) основной группы, 54 пациента (76,1%) I контрольной и 3 (9,4%) – II контрольной группы.

Гипертензивный синдром отмечался у 100% больных основной группы и в 100% случаев – у пациентов II контрольной группы и проявлялся повышенным АД. Среди жалоб 77 (89,5%) пациентов с повышением АД

основной группы и у 51 пациента (71,8%) II контрольной группы наблюдалась головная боль разной локализации, чаще всего в затылке. Среди других проявлений в основной группе 20 пациентов (23,3%) и во II контрольной группе 14 пациентов (19,7%) беспокоило головокружение. На кратковременную ноющую боль в сердечной области жаловались 24 больных (27,9%) основной и 12 (16,9%) - II контрольной группы, на "мелькание мушек" или появление "сетки" перед глазами - 10 пациентов (11,6%) основной группы и 7 (9,9%) - II контрольной группы.

Уровень тревожности по шкале Спилбергера-Ханина у исследованных пациентов до курса терапии обострения представлен в табл. 3.1.

Таблица 3.1 – Уровень тревожности по шкале Спилбергера-Ханина у пациентов исследованных групп (M+m)

Показатель	Показатель здоровых лиц (n=36)	Исследуемые группы		
		Основная группа (n=86)	I контрольная группа n=71	II контрольная группа n=32
Реактивная тревожность	20,4±1,3	35,6±3,2*	29,7±3,4*)	24,2±2,5
Личностная тревожность	38,7±1,2	54,1±3,8*	46,9±3,2*)	41,3±2,4

Примечания:

- 1) * - $p < 0,05$ при сравнении с практически здоровыми лицами;
- 2)) - $p < 0,05$ при сравнении между основной и I контрольной группой.

Как видно из таблицы, показатель реактивной тревожности у пациентов 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.

Аналогичные изменения наблюдались при анализе личностной тревожности: в основной группе ее уровень 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 ($p < 0,05$). При этом у больных с АГ без ХОБЛ показатели тревожности не отличались от уровня здоровых лиц, а в I контрольной группе, хоть и были выше, чем у здоровых, что совпадает с данными других исследователей [90], но ниже, чем у больных с сочетанием ХОБЛ и АГ.

Уровень депрессии по шкале Бека у пациентов исследованных групп отражен в табл. 3.2.

Таблица 3.2 – Уровень депрессии по шкале Бека у пациентов исследованных групп до лечения (M+m)

Показатель	Показатель здоровых лиц (n=36)	Исследуемые группы		
		Основная группа (n=86)	I контрольная группа (n=71)	II контрольная группа (n=32)
Общий балл	9,4±1,2	13,8±1,1*	11,2±1,7*)	9,8±1,9

Примечания:

- 1.* - $p < 0,05$ при сравнении с практически здоровыми лицами;
- 2.) - $p < 0,05$ при сравнении между основной и II контрольной группой.

По шкале Бека у больных основной группы общий балл отмечался 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 ($p < 0,05$). У лиц I контрольной группы общий балл по шкале депрессии Бека был достоверно выше, чем у здоровых в 1,2 раза ($p < 0,05$) и в 1,14 раза, чем во II контрольной группе. У пациентов II контрольной группы общий балл депрессии по шкале Бека не отличался от аналогичного у практически здоровых лиц.

Указанные показатели чаще всего были связаны с боязнью обострения у 46 пациентов (53,5%) основной группы и 12 (37,5%) пациентов I контрольной группы. Опасались наступления приступа одышки в ночное время 78 пациентов (90,7%) основной группы, 47 больных (66,2%) I

контрольной группы, боязнь засыпания из-за наступающих эпизодов апноэ, ограничением жизнедеятельности – все пациенты основной группы (100%) и 51 пациент (71,8%) I контрольной группы и 5 лиц (15,6%) II контрольной группы. Ограничение повседневной активности беспокоило 75 больных (87,2%) основной группы, 49 (69,0%) – лиц I контрольной группы и 2 (6,3 %) больных II контрольной группы. Зависимость от приема лекарственных препаратов волновала всех пациентов (100%) основной группы, 53 больных (74,6%) больных I контрольной группы и 6 (18,8%) лиц II контрольной группы.

При осмотре пациентов групп основной и I-й контрольной группы были слышны дистанционные свистящие хрипы, выявлялась бочкообразная грудная клетка, ригидная при пальпации. В дыхании принимали участие вспомогательные мышцы плечевого пояса. При перкуссии отмечался коробочный перкуторный звук, при аускультации – на фоне ослабленного везикулярного дыхания наряду со свистящими и жужжащими хрипами выслушивались влажные крупно- и среднепузырчатые хрипы, количество которых уменьшалось при покашливании. Частота дыхательных движений грудной клетки пациентов основной группы была $24,3 \pm 1,2$ за 1 мин., I контрольной группы – $24,5 \pm 1,4$ в 1 мин. Пульс больных основной группы был $101,7 \pm 4,5$ уд. за 1 мин., I контрольной группы – $103,4 \pm 5,1$ уд. за 1 мин.



Рисунок 3.1. Частота выявления основных синдромов у пациентов исследованных групп.

В анализе крови пациентов основной группы наблюдался лейкоцитоз со средним количеством лейкоцитов $10,3 \pm 0,7 \times 10^9/\text{л}$ с наличием $7,2 \pm 0,5$ % палочкоядерных нейтрофилов. У пациентов I контрольной группы содержание лейкоцитов было несколько ниже – $9,4 \pm 0,5 \times 10^9/\text{л}$. У больных II контрольной группы сравнения количество лейкоцитов крови было в пределах референтной нормы – $5,4 \pm 0,4 \times 10^9/\text{л}$. Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) у больных основной группы составляла $22,1 \pm 1,9$ мм/час, у пациентов I контрольной группы – $21,9 \pm 2,4$ мм/час, II контрольной группы – $12,5 \pm 1,4$ мм/час.

Уровень СРБ у больных основной группы при поступлении в стационар был равным $7,3 \pm 0,8$ мг/л, или выше, чем у практически здоровых в 1,97 раза, был в 1,1 раза выше такового в I контрольной группе – $6,8 \pm 0,6$ мг/мл, и в 1,3 раза выше, чем во II контрольной группе $4,8 \pm 0,4$ мг/л. СРБ у пациентов I контрольной группы в 1,8 раза ($p < 0,05$) выше, чем у практически здоровых лиц, а во II контрольной группе - в среднем, в 1,3 раза выше ($p < 0,05$). Показатели липидограммы у пациентов основной группы были в пределах референтной нормы, за исключением небольшого повышения триглицеридов. Так, например холестерин составлял $5,4 \pm 0,4$ ммоль/л, ЛПНП $2,2 \pm 0,4$ ммоль/л, ЛПОНП – $1,38 \pm 0,29$ мкмоль/л, триглицериды - $4,17 \pm 0,28$ ммоль/л. В I контрольной и во II контрольной группах показатели липидограммы были также сравнимы с показателями здоровых лиц: соответственно: холестерин равнялся $5,5 \pm 0,3$ ммоль/л и $5,2 \pm 0,5$ ммоль/л, ЛПНП $2,3 \pm 0,4$ ммоль/л и $2,4 \pm 0,3$ ммоль/л, ЛПОНП – $1,27 \pm 0,21$ мкмоль/л и $1,45 \pm 0,24$ мкмоль/л, триглицериды - $4,17 \pm 0,28$ ммоль/л и $4,23 \pm 0,31$ ммоль/л.

В анализе мокроты пациентов основной группы и I контрольной группы обнаруживались нейтрофильные лейкоциты на все поле зрения. Утренний кратковременный кашель с беловато-слизистым отделяемым беспокоил только 7 (18,9%) курящих пациентов II контрольной группы, однако, анализ мокроты у пациентов этой группы был в пределах нормы.

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки ни у одного

больного с ХОБЛ не выявляло признаков пневмонии. При этом у больных обеих групп: основной и I контрольной группы диагностировались эмфизема легких и пневмофиброз: ограниченный – соответственно в 48 (55,8%) и в 33 (46,5%) случаях и полисегментарный – соответственно у 38 (44,2%) и 38 (53,5%) исследованных.

Бронхоскопическое обследование было проведено 72 пациентам (83,7%) основной группы и 62 (87,3%) – I контрольной группы. Следует отметить, что у большинства больных основной группы из 72, которым было проведено фибробронхоскопическое обследование, у 66 (91,7%), диагностировался гнойный эндобронхит, и только у 6 (8,3%) – катарально-гнойный.

У больных I контрольной группы при фибробронхоскопическом исследовании гнойный эндобронхит был диагностирован в 52 случаях (83,9%), а катарально-гнойный эндобронхит – у 10 исследованных (16,1%).

При спирометрическом обследовании у пациентов основной группы существенных отличий от показателей I контрольной группы не наблюдалось (см. табл. 3.2).

Таблица 3.2 – Показатели спирограммы у обследованных больных с ХОБЛ ($M \pm m$)

Показатель	Группы больных	
	Основная группа (n=86)	I контрольная группа (n=71)
ЖЕЛ (л)	3,4±0,3	3,3±0,4
% от должн.	62,3±3,7	63,1±3,5
ОФВ ₁ , л/с	2,2±0,4	2,3±0,5
% от должн.	53,3±3,2	54,1±3,3
ФЖЕЛ	3,3±0,4	3,4±0,3
% от должн	61,7±3,7	62,2±3,8
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	66,7±3,4	67,6±3,6
ПСВ	2,2±0,3	2,3±0,4

МОС25	54,5±3,9	55,7±4,2
МОС50	51,8±3,7	53,1±3,9
МОС75	36,5±2,7	37,4±2,4

Примечание. $p > 0,05$ при сравнении показателей между группами больных.

По данным спирометрии дыхательная недостаточность (ЛН) I степени выявлялась у 17 больных (19,8%) основной группы, в т.ч. у 9 пациентов (20%) подгруппы «а» и у 8 лиц (19,5%) пациентов подгруппы «б», при этом ЛН II степени – соответственно у 36 (80,0%) и 33 (80,5%) лиц. У больных I контрольной группы ДН I степени диагностировалась у 19 (26,7%), а ЛН II степени – в 52 случаях (73,4%).

SpO₂ больных основной группы при поступлении в стационар составляла $93,2 \pm 2,1\%$, I контрольной группы – $93,1 \pm 1,8\%$ ($p > 0,05$).

В тесте с 6-минутной ходьбой пациенты основной группы прошли дистанцию $319,7 \pm 11,2$ м, что было, в среднем, достоверно меньше на 43,2 м или на 11,9% ($p < 0,05$), чем у лиц I контрольной группы – $362,9 \pm 14,2$ м, и на 20,40% ($p < 0,05$) меньше, чем во II контрольной группе – $401,5 \pm 17,2$ м (см. рис. 3.2).



Рисунок 3.2. Сравнительные результаты теста с 6-минутной ходьбой у больных исследованных групп

АД при измерении 2 раза в день у всех больных достигало целевого уровня, однако, при измерении 6-7 раз в сутки продолжало повышаться в пределах I степени при физических нагрузках, а также при изменениях метеоусловий. Показатели суточного мониторирования АД при поступлении на лечение больных «а» подгруппы и II контрольной группы представлены в табл. 3.3.

Таблица 3.3 – Некоторые показатели суточного мониторирования у больных исследованных групп при поступлении на лечение, $M \pm m$

I к-гр. «а» п/гр. Показатель	САД	ДАД	СрАД	ПАД	ЧСС	УП
Среднее	<u>117,6±5,2</u> 141,6±6,4 *#	<u>76,3±3,9</u> 84,6±3,5 2	<u>87,9±3,4</u> 103,6±4,1	<u>41,3±3,6</u> 56,9±4,3	<u>74,5±3,7</u> 87,7±5,2	<u>8743,8±28,4</u> 10028,6±22,7 *
Max	<u>121,0±4,5</u> 175,1±5,3 *#	<u>81,4±3,8</u> 124,2±6, 3*#	<u>94,2±4,2</u> 143,1±4,8 *#	<u>48,1±2,7</u> 92,3±3,7 *#	<u>84,1±3,9</u> 91,0±3,8 *	<u>11134,2±33,7</u> 16260,0±67,8 *
Min	<u>91,2±5,4</u> 109,2±4,4 *#	<u>63,2±2,9</u> 23,1±4,5 *#	<u>76,4±3,4</u> 45,1±4,7*#	<u>38,7±2,1</u> 32,1±2,9 *	<u>58,0±2,8</u> 56,1±2,5	<u>5680,6±21,3</u> 6837,2±23,4
СВ	<u>4,6±0,4</u> 14,4±0,6* #	<u>4,7±0,4</u> 18,1±0,3 *#	<u>4,51±0,4</u> 15,7±0,4*#	<u>2,1±0,2</u> 12,3±0,5 *#	<u>6,2±0,5</u> 7,6±0,3	<u>2179,4±19,7</u> 3721,3±26,1*#

СИ, %	<u>6,1±0,5</u> 8,8±1,3*#	<u>7,7±0,4</u> 18,8±2,5 *#	<u>7,3±0,7</u> 16,2±1,2*#			
ИВ, %	<u>0,0</u> 70,2±4,8* #	<u>0,0</u> 37,9±2,4 *#	<u>0,0</u> 51,2±3,4*#			
ИП, мм рт. ст.	<u>0,0</u> 8,8±0,6*#	<u>0,0</u> 3,5±0,5* #	<u>0,0</u> 4,5±0,3*#			
гипо-ИВ, %	<u>0,0</u> 0,66±0,04 *	<u>0,0</u> 5,83±0,5 *	<u>0,0</u> 1,5±0,05*			
гипо-ИП, мм. рт.ст.	<u>0,0</u> 0,03±0,01	<u>0,0</u> 0,51±0,0 4*	<u>0,0</u> 0,17±0,02 *			
ИН	<u>15,3±0,8</u> 44,2±2,6* #	<u>15,2±0,4</u> 41,3±0,5 *#				
СН	<u>3,1±0,3</u> 18,9±1,4* #	<u>3,8±0,2</u> 8,7±0,7* #				

Примечания:

1. * - $p < 0,05$ при сравнении с практически здоровыми;
2. # - $p < 0,05$ при сравнении с I контрольной группой

Как видно из таблицы 3.3, у больных «а» подгруппы были отмечены более высокие показатели систолического, диастолического и среднего АД, чем у пациентов I контрольной группы. Стандартное отклонение у лиц

подгруппы «а» превышало показатели I контрольной группы почти в 4 раза, цифры пульсового АД – в 6 раз. Наибольшей негативной динамике у больных подгруппы «а» по сравнению с пациентами I контрольной группы, были подвержены ИВ, ИП, гипо-ИВ, гипо-ИП, ИН и СН, что объяснялось наличием у них АГ.

При исследовании суточного профиля АД было выявлено, что в «а» подгруппе преобладал тип «non dipper» - в 31 случаях (68,9%), в «б» подгруппе – у 29 (70,7%) лиц. Тип "night picker" встречался у 8 (17,8%) больных «а» подгруппы и также у 7 (17,1%) лиц «б» подгруппы. Тип «dipper» отмечен у 6 (13,3%) пациентов «а» подгруппы и у 5 (12,2%) – «б» подгруппы. Во II контрольной группе тип «non dipper» - встречался в 17 случаях (53,1%), "night picker" – у 4 больных (12,5%) и «dipper» отмечен у 11 пациентов (34,4%).

Электрокардиографическое обследование обнаруживало дистрофические изменения миокарда в 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%).

Все больные в стационаре осматривались специалистом-кардиологом, и им было дано заключение: Гипертоническая болезнь I стадии.

Таким образом, у больных основной группы в период обострения ХОБЛ отмечались клинические синдромы: интоксикационный и респираторный – у всех пациентов (100%), гипертензивный – в 100% случаев с преобладанием суточного профиля АД «non dipper» - в 31 случаях (68,9%), астенический - у 68,6% больных, тревожно-депрессивный – у 100% пациентов.

При проведении базисного лечения в период обострения у пациентов подгруппы «а» и I контрольной группы было достигнуто улучшение.

Так, интоксикационный синдром остался у 11 пациентов (24,4%) подгруппы «а» и 7 обследованных (17,1%) I контрольной группы и проявлялся потливостью, периодической головной болью без четкой

локализации. Респираторный синдром с появлением приступов затрудненного дыхания при физической нагрузке, смене метеоусловий продолжал беспокоить всех пациентов, однако, выраженность его стала меньше: кашель с отделением слизисто-гнойной мокроты продолжил беспокоить в подгруппе «а» 23 человека (51,1%), слизистой – у 22 (48,9%), в I контрольной группе у 27 пациентов (65,9%) отмечалась слизисто-гнойная мокрота, у 14 (34,1%) – слизистая. При этом у пациентов в подгруппе «а» и I контрольной группе уменьшилось количество отделяемой мокроты до 10-15 мл.

Одышка сохранялась у 31 пациента (68,8%) подгруппы «а» и у 25 обследованных (60,9%) I контрольной группы. Проявления астенического синдрома остались у 24 лиц (53,3%) подгруппы «а» и у 19 обследованных (46,3%) I контрольной группы.

Перед выпиской у пациентов обеих подгрупп основной и I-й контрольной группы исчезли дистанционные свистящие хрипы, уменьшилась работа дыхания. При перкуссии продолжил иметь место коробочный перкуторный звук, при аускультации – выслушивалось жесткое дыхание, при форсированном выдохе появлялись сухие свистящие хрипы в небольшом количестве в подлопаточных пространствах, единичные жужжащие хрипы, исчезающие при покашливании. Частота дыхательных движений грудной клетки пациентов основной группы уменьшилась до $17,2 \pm 1,4$ за 1 мин., I группы сравнения – $16,5 \pm 1,3$ в 1 мин. Пульс больных подгруппы «а» снизился до $78,7 \pm 3,1$ уд. за 1 мин., I контрольной группы – до $76,9 \pm 3,4$ уд. за 1 мин.

У больных с повышением АД головная боль различной локализации сохранялась у 10 (22,2%) человек, а головокружение - только у 1 исследованного (2,2%) подгруппы «а». Кратковременная ноющая боль в области сердца беспокоила 3 больных из «а» подгруппы. Фотопсии перестали беспокоить всех пациентов.

Данные суточного мониторинга АД у пациентов с АГ после

лечения представлены в табл. 3.4.

Таблица 3.4 – Некоторые показатели суточного мониторинга пациентов исследованной подгруппы «а» после лечения, $M \pm m$

До лечен. после Показател ь	САД	ДАД	СрАД	ПАД	ЧСС	УП
Среднее	<u>141,6±6,4</u> * 129,7±4,6 [#]	<u>84,6±3,52</u> 85,0±4,3	<u>103,6±4,1</u> 101,2±3,7	<u>56,9±4,3</u> 41,3±2,8	<u>87,7±5,2</u> 80,6±2,9	<u>10028,6±22,7*</u> 10569,2±41,5* #
Max	<u>175,1±5,3</u> * 167,4±5,7	<u>124,2±6,3</u> * 111,7±4,8	<u>143,1±4,8</u> * 125,6±5,1	<u>92,3±3,7*</u> 71,3±3,5	<u>91,0±3,8</u> * 99,6±3,8	<u>16260,0±67,8*</u> 14349,1±111,5 *#
Min	<u>109,2±4,4</u> 86,3±3,7	<u>23,1±4,5</u> 55,6±4,7	<u>45,1±4,7*</u> 68,1±3,8	<u>32,1±2,9*</u> 31,4±3,3	<u>56,1±2,5</u> 58,0±3,7	<u>6837,2±23,4</u> 5615,1±64,7
СВ	<u>14,4±0,6*</u> 13,9±1,2	<u>18,1±0,3*</u> 12,3±0,7	<u>15,7±0,4</u> 11,9±1,2	<u>12,3±0,5*</u> 6,7±1,1	<u>7,6±0,3</u> 11,9±1,4	<u>3721,3±26,1*#</u> 4969,3±57,5
СИ, %	<u>8,8±1,3*</u> 9,8±0,9	<u>18,8±2,5*</u> 9,7±0,9	<u>16,8±1,2*</u> 9,8±0,5			
ИВ, %	<u>70,2±4,8*#</u> 37,4±2,7*#	<u>37,9±2,4*</u> 47,8±3,5	<u>51,2±3,4*</u> 46,2±3,8			
ИП, мм рт. ст.	<u>8,8±0,6*#</u> 2,8±0,2*#	<u>3,5±0,5*</u> 4,9±0,8	<u>4,5±0,3*</u> 3,4±0,6			
гипо-ИВ, %	<u>0,66±0,04</u> * 0,9±0,2	<u>5,83±0,5*</u> 6,2±1,3	<u>1,5±0,05*</u> 2,9±0,7			

гипо-ИП, мм. рт.ст.	<u>0,03±0,01</u> 0,25±0,03	<u>0,51±0,04</u> * 0,78±0,04	<u>0,17±0,02</u> * 0,33±0,03			
ИН, мм. рт. ст.	<u>44,2±2,6*</u> 20,4±1,3	<u>41,3±0,5*</u> 33,4±2,5				
СН, мм. рт.ст./ год.	<u>18,9±1,4*</u> 8,8±1,1	<u>8,7±0,7*</u> 3,6±0,3				

Примечания:

1. * - $p < 0,05$ при сравнении с практически здоровыми;
2. # - $p < 0,05$ при сравнении с I контрольной группой.

Как видно из таблицы 3.4, у больных «а» подгруппы достигнуто существенное снижение САД, ДАД, СрАД. Суточные профили АД у больных «а» подгруппы при повторном мониторинговании существенно не изменялись, однако, можно отметить уменьшение показателей, отвечающих за нагрузку давлением (ИП, СН).

На фоне терапии базисными средствами, наряду с улучшением самочувствия, у 31 (68,9%) пациентов с ХОБЛ в сочетании с АГ с тревожно-депрессивным расстройством при выписке из стационара были достигнуты менее значимые клинические, лабораторные и инструментальные результаты, чем у пациентов с ХОБЛ без АГ и тревожно-депрессивного синдрома. Кроме того, у пациентов основной группы сохранялись симптомы тревожности, что требовало дополнительного применения препаратов для лечения тревожно-депрессивного расстройства.

При выписке из стационара в анализе крови пациентов основной группы количество лейкоцитов достигло $7,6 \pm 0,9 \times 10^9/\text{л}$, число палочкоядерных нейтрофилов уменьшилось до $3,5 \pm 0,4\%$. У пациентов I контрольной группы число лейкоцитов составило $6,4 \pm 0,7 \times 10^9/\text{л}$. У больных II контрольной группы количество лейкоцитов крови сохранялось в пределах референтной нормы –

$5,2 \pm 0,3 \times 10^9$ /л. Скорость оседания эритроцитов у больных основной группы снизилась до $18,6 \pm 1,2$ мм/час, у пациентов I контрольной группы – до $17,3 \pm 1,1$ мм/час, у больных II контрольной группы не изменилась и была равной – $15,1 \pm 1,2$ мм/час.

Уровень СРБ у пациентов подгруппы «а» уменьшился – до $6,2 \pm 0,4$ мг/л или в 1,2 раза от исходного ($p < 0,05$), при этом был сравнимым с аналогичным в I контрольной группе $6,2 \pm 0,3$ мг/л в 1,2 раза, превышая таковой во II контрольной группе $4,2 \pm 0,3$ мг/л в 1,7 раза ($p < 0,05$).

В анализе мокроты пациентов обеих групп снизилось количество нейтрофильных лейкоцитов до $24,5 \pm 4,7$ в поле зрения, мокрота стала слизисто-белой, ее количество уменьшилось у всех пациентов до 15-20 мл в день.

У пациентов подгруппы «а» и I контрольной группы несколько улучшились показатели спирограммы – счет возрастания ЖЕЛ соответственно до $65,7 \pm 3,4\%$ и $66,2 \pm 3,7\%$, ОФВ₁ – до $54,3 \pm 2,9\%$ и $55,1 \pm 3,2\%$.

Несколько изменилась характеристика ЛН у исследованных лиц с ХОБЛ. Так, ЛН I степени у больных подгруппы «а» выявлялась в 14 случаях (31,1%), а II – у 31 пациентов (68,9%). У лиц группы I контрольной группы ЛН I степени регистрировалась в 28 случаях (39,4%), а II – в 43 (60,6%).

Тест с 6-минутной ходьбой выявил увеличение дистанции прохождения у больных подгрупп «а» основной группы, в среднем, на 53,7 м или на 16,6% от исходной, у больных I контрольной группы – на 66,1 м или на 18,2% от начальной.

Уровень тревожности по шкале Спилбергера-Ханина у исследованных пациентов после курса базисной терапии обострения представлен в табл. 3.5.

Как видно из табл. 3.5, существенной динамики всех видов тревожности на фоне базисного лечения у больных с обострением ХОБЛ в ассоциации с АГ и тревожно-депрессивным расстройством не было.

Таблица 3.5 – Уровень тревожности по шкале Спилбергера-Ханина у пациентов исследованных групп (M+m)

Показатель До лечения/ После лечения	Показатель здоровых лиц (n=36)	Исследуемые группы		
		Подгруппа «а» (n=45)	I контрольная группа (n=71)	II контрольная группа (n=32)
Реактивная тревожность	20,4±1,3	35,6±3,2*/	29,7±3,4*)	24,2±2,5
		31,2±2,3	23,4±3,1	23,1±2,8
Личностная тревожность	38,7±1,2	54,1±3,8*	46,9±3,2*)	41,3±2,4
		50,7±2,5*	40,4±4,2	39,6±3,3

Примечания:

- 1)* - $p < 0,05$ при сравнении с практически здоровыми лицами;
- 2)') - $p < 0,05$ при сравнении между основной и I контрольной группой.

Аналогичные изменения наблюдались в подгруппе «а» и по данным шкалы депрессии Бека – см. табл. 3.6.

Таблица 3.6 – Уровень депрессии по шкале Бека у исследованных пациентов после базисного лечения (M+m)

Показатель До лечения / После лечения	Показатель здоровых лиц (n=36)	Исследуемые группы		
		Подгруппа «а» (n=45)	I контрольная группа (n=71)	II контрольная группа (n=32)
Общий балл	9,4±0,4	13,8±1,1*	11,2±1,7*)	9,8±1,9
		11,4±0,6*	10,7±1,9	9,7±0,7

Примечания:

- 1.* - $p < 0,05$ при сравнении с практически здоровыми лицами;
- 2.) - $p < 0,05$ при сравнении между основной и II контрольной группой

Срок лечения в стационаре пациентов подгруппы «а» составил $14,7 \pm 0,7$ дней, пациентов I контрольной группы – $13,1 \pm 0,6$ дней.

Результаты базисного лечения пациентов ХОБЛ, сочетанного с АГ, демонстрирует следующий клинический пример.

Клинический пример 1. Больной Л., мужчина, 1951 года рождения (68 лет), находился на лечении в пульмонологическом отделении Донецкого клинического территориального медицинского объединения медицинская карта № 2777 с 06.02.2019г. – 06.03.2019г. (История болезни № 23533).

При поступлении в стационар жаловался на одышку смешанного характера, которая появлялась при незначительной физической нагрузке, ходьбе и разговоре, кашель с редким отделением вязкой трудноотделяемой мокроты желто-зеленого цвета, для откашливания которой нужно сделать 5-6 кашлевых движений, дискомфорт и ощущение хрипов в грудной клетке, слабость, повышение АД до 165/95 мм рт. ст., поверхностный сон, тяжелые сновидения, раздражительность, тревожность, постоянно подавленное настроение.

Считает себя больным много лет, периодически консультировался у пульмонолога и выполнял рекомендуемое лечение. Кашляет в течение 12 лет с отделением слизистой мокроты. Кашель появлялся сначала по утрам, а затем стал беспокоить в течение всего дня в последние 3 года. Одышка появилась в течение последних 4-х лет, имеет тенденцию к нарастанию. При обращении к врачу 4 года назад был выставлен диагноз ХОБЛ II стадии, рекомендовано пользование фенотеролом в сочетании с ипратропием (препарат «Беродуал») при возникновении одышки, а также использование препарата тиотропия бромид (препарат «Спирива») в дозе 1 ингаляция (18 мкг) 1 раз в сутки через доставочное устройство. Использовал ингалятор «Беродуал» 2-3 раза в день. АГ наблюдается в течение последних 3-х лет, была выявлена при обращении к участковому терапевту по поводу ХОБЛ, после лабораторного обследования крови, мочи, осмотра окулиста и ЭКГ выставлен диагноз: Гипертоническая болезнь (АГ), I стадия, II степень, риск

умеренный (объем талии 105 см, курильщик), назначен лизиноприл в дозе 10 мг 2 раза в день, АД при измерении удерживается на цифрах 140-145/80-95. Дополнительно рекомендованный терапевтом прием в утренние часы комбинации лизиноприл+гидрохлортиазид 10/12,5 мг, а вечером – лизиноприл не применял (не любит лечиться).

В течение последнего года появилась боязнь выходить из дома без ингалятора, плохое засыпание, частые пробуждения из-за эпизодов кашля, при смене погоды – появлялась одышка, снижен интерес к телепередачам. Указанные симптомы усилились при появлении необходимости лечиться и от АГ.

Ухудшение в течение последних 2-х дней перед госпитализацией, связывает с переохлаждением в виде усиления одышки, необходимости чаще (до 5-7 раз в день) пользоваться ингалятором, увеличения количества и гнойности выделяемой мокроты, слабости, потливости.

Из анамнеза: ГБ. Курит с 28 лет 1 пачку в день. Индекс курения 40 пачко/лет. Работает водителем.

При осмотре: общее состояние средней тяжести. Кожа повышенной потливости, горячая на ощупь. Акроцианоз. Периферических отеков нет. Температура тела 37,1°C. Грудная клетка цилиндрической формы, расположение ребер горизонтальное, при пальпации не болит, ригидна. Голосовое дрожание ослаблено с обеих сторон. При перкуссии над легкими определялся легочной перкуторный звук с «коробочным» оттенком. При аускультации выслушивалось везикулярное дыхание, ослабленное на всем протяжении, над всей поверхностью легких – значительное количество рассеянных сухих свистящих хрипов, частота дыхательных движений – 24 в 1 минуту. Границы относительной сердечной тупости не смещены. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, артериальное давление – 150/80 мм рт. ст., пульс – 88 в минуту, полный, не напряжен. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Размеры печени по Курлову: 9-8-7.

По результатам спирогографического исследования уровень ОФВ1

составил 62,7% должн. (1,95 л), уровень ФЖЭЛ – 61,2% должн. (2,47 л), соотношение ОФВ₁(пре)/ФЖЭЛ(пре) составляет 0,48

Анализ крови: гемоглобин – 152 г/л, эритроциты – $4,58 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – 11×10^9 /л, палочкоядерные – 5%, сегментоядерные – 73%, эозинофилы – 1%, моноциты – 6%, лимфоциты – 16%, тромбоциты – 302×10^9 /л, скорость оседания эритроцитов – 8 мм/час. Общий белок – 68,1 г/л, альбумины – 57 %, глобулины – 43 %, альбумин/глобулиновый коэффициент – 1,33, глюкоза сыворотки крови – 5,9 ммоль/л, общий холестерин – 5,9, билирубин общий – 13 мкмоль/л, непрямой – 11,2 мкмоль/л, прямой – 3,3 мкмоль/л, ГГТ – 23,8, АСТ – 19, АЛТ – 16,6, креатинин – 78,6 мкмоль/л, мочевины – 5,4 ммоль/л. IgA - 296,7 мг/дл, IgM - 201,8 мг/дл, IgG - 1501,2 мг/дл, CD3+ - 52%, CD4+ - 36,5%, CD8+ - 24%, CD4/CD8 - 1,52; CD22+ - 17,3%; CD16+ - 19,1%, CD25+ - 28,0%, ЦИК_{общ} - 215,2 у.е., NO_x сыворотки крови – 6,8 мкмоль/л, NO_x, MCV – 93,7 fL. Общеклинический анализ мочи: удельный вес – 1026, белок (с пирогаллоловым красным) – 0,082 г/л, глюкозы – нет, эпителий плоский – небольшое количество, эпителий переходный – не обнаружен, эпителий почечный – не обнаружен, лейкоциты – 2-3 в поле зрения, эритроциты – не обнаружены, соли – не обнаружены, бактерии - отсутствуют. Анализ кала – яиц гельминтов не обнаружено.

Анализ мокроты: цвет – желто-зеленый, консистенция – вязкая, характер – гнойный, микроскопия – эпителий бронхов немного, местами метаплазированный, альвеолярные макрофаги – до 1-2 в поле зрения, лейкоциты – до целого поля зрения. При посеве мокроты отмечен рост *Str. viridans* в титре 1×10^3 , *Staf. aureus* в титре 1×10^2 . Показатели спирограммы: ЖЕЛ – 62 %, ФЖЕЛ– (2,47 л) 61,2%, ОФВ₁ – (1,95 л/с) 62,7%, ОФВ₁/ФЖЕЛ – 68,4 %; МОС_{25-75%} – 50,9%, МОС_{25%} – 57%, МОС_{50%} – 60,2%, МОС_{75%} – 33%, что свидетельствовало о нарушении функции внешнего дыхания по смешанному типу. Проба с бронхолитиком – отрицательная. SpO₂=95%. Электрокардиограмма: ритм синусовый, правильный, электрическая ось

сердца отклонена влево, частота сердечных сокращений – 80 в 1 мин. Нарушение процессов реполяризации в левом желудочке. Рентгенограмма органов грудной клетки в прямой и боковой проекции – признаки очагового пневмосклероза. Фибробронхоскопическое исследование – слизистая оболочка бронхов гиперемирована, в просвете содержит незначительное количество вязкого гнойного секрета. Заключение: диффузный гнойный эндобронхит, санация.

Результаты сомнологического обследования – индекс апноэ/гипопноэ (АНИ) 5,6/ч., индекс апноэ (АИ) 2,9/ч., индекс гипопноэ (НИ) 3,0/ч., обструктивный АНИ (оАНИ) 2,7/ч., центральный АНИ (цАНИ) 2,1/ч., храп 0%, плато потока 1%, самое продолжительное апное 23с, средняя длительность апное 14 с; индекс десатурации 1,1/ч., минимальная сатурация 87%, средняя сатурация 95%, средняя ЧСС 75/мин, максимальная ЧСС 112/мин, минимальная ЧСС 32/мин, индекс пробуждений (ААИ) 12,5/ч., RERA 0,3/ч., ААИ с респираторными событиями (ААИ resp) 1,8/ч., ААИ без респираторных событий (ААИ non resp) 10,6/ч. Индекс кардиального риска – 0,43. Умеренные индикаторы риска.

Индекс курения – 40 пачка-лет. Тест с 6-минутной ходьбой - 303 м, шкала mMRC - 3 балла, САТ-тест 15 баллов. Показатель личностной тревожности по шкале Спилбергера-Ханина - 56 баллов, реактивной тревожности - 37 баллов, депрессии по шкале Бека - 15 баллов.

Диагноз: ХОБЛ, кл. группа В (GOLD II), фаза инфекционного обострения. Очаговый пневмосклероз, ЛН II ст. Соп. диагноз: Гипертоническая болезнь (АГ), I стадии, II степени, риск умеренный (2). Тревожно-депрессивный синдром.

Лечение: цефтриаксон по 1,0 г в/м (кожная проба отриц.), дексаметазон в/в кап по 4 мг, лазолван в/в, ингаляции беклометазона 500 мкг 2 раза в сутки через небулайзер, мукалтин 1т. 3 раза в сутки, ингаляции «Беродуала», амлодипин 10 мг 2 раза в день.

После лечения у больного уменьшились проявления респираторного

синдрома: уменьшилась одышка, стал редким кашель, мокрота стала слизистой, иногда слизисто-гноной, он продолжает пользоваться «Беродуалом» 1-3 раза в сутки, одышка беспокоила, при физической нагрузке – ходьба по лестнице, улучшилось засыпание, уменьшилась раздражительность. У больного отмечались следующие лабораторные и инструментальные показатели:

Общее состояние удовлетворительное. Температура тела 36,3°C. Грудная клетка цилиндрической формы, расположение ребер горизонтальное, при пальпации не болит, ригидна. Голосовое дрожание ослаблено с обеих сторон. При перкуссии над легкими определялся коробочный перкуторный звук. При аускультации выслушивались жесткое дыхание, над всей поверхностью легких – единичные сухие свистящие хрипы, частота дыхательных движений – 17 в 1 минуту. Границы относительной сердечной тупости не смещены. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, артериальное давление – 130/80 мм рт. ст., пульс – 76 в минуту, полный, не напряжен. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Размеры печени по Курлову: 9-8-7.

Анализ крови: гемоглобин – 160 г/л, эритроциты – $5,4 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $6,4,9 \times 10^9$ /л, палочкоядерные – 3%, сегментоядерные – 66%, эозинофилы – 1%, моноциты – 3%, лимфоциты – 27%, тромбоциты – 241×10^9 /л, скорость оседания эритроцитов – 14 мм/час. Общий белок – 71,3 г/л, альбумины – 58%, глобулины – 42%, альбумин/глобулиновый коэффициент – 1,38, глюкоза сыворотки крови – 5,9 ммоль/л, билирубин общий – 19,2 мкмоль /л, непрямой – 15,2 мкмоль/л, прямой – 4,0 мкмоль/л. IgA - 242,3 мг/дл, IgM - 168,4 мг/дл, IgG - 1231,2 мг/дл, CD3+ - 68%, CD4+ - 44,5%, CD8+ - 23%, CD4/CD8 - 1,93; CD22+ - 22,4%; CD16+ - 17,3%, CD25+ - 24,0%, ЦИК_{общ} - 187,2 у.е., NO_x сыворотки крови – 5,3 мкмоль/л, MCV – 91,2 fL. Анализ мочи: удельный вес – 1012, белок – нет, глюкозы – нет, эпителиальные клетки – 2-3 в поле зрения, лейкоциты – 5-6 в поле зрения,

эритроциты – 1-2 в поле зрения, соли – ураты, Анализ кала – яиц гельминтов нет.

Анализ мокроты: цвет – бело-серый, консистенция – вязкая, характер – слизисто-гнойный, микроскопия – эпителий бронхов немного, местами метаплазированный, альвеолярные макрофаги – до 4-5 в поле зрения, лейкоциты – 15-35 в поле зрения. Показатели спирограммы: ЖЕЛ – 62%, ФЖЕЛ– (3,12 л) 71%, ОФВ₁ – (2,16 л/с) 55%, ОФВ₁/ФЖЕЛ – 69,2%; МОС25-75% – 45%, МОС25% – 44%, МОС50% – 47%, МОС75% – 58%, что свидетельствовало о нарушении функции внешнего дыхания по смешанному типу. Проба с бронхолитиком отрицательная. SpO₂=95%. Электрокардиограмма: ритм синусовый, правильный, электрическая ось сердца расположена горизонтально, частота сердечных сокращений – 72 в 1 мин. Нарушение процессов реполяризации в левом желудочке.

Тест с 6-минутной ходьбой - 334 м, шкала mMRC - 2 балл, САТ-тест 12 баллов.

Показатель личностной тревожности по шкале Спилбергера-Ханина - 50 баллов, реактивной тревожности - 29 баллов, депрессии по шкале Бека - 13 баллов.

Заключительный диагноз: ХОБЛ, клиническая группа В (GOLD II), фаза инфекционного обострения. Очаговый пневмосклероз, ЛН II ст. Соп. диагноз: АГ I стадия, I степень, риск умеренный. Тревожно-депрессивный синдром.

Приведенный клинический пример демонстрирует, что у больных с сочетанием ХОБЛ и АГ с тревожно-депрессивным расстройством, наряду с респираторными проявлениями, интоксикационным, гипертензивным, астеническим синдромами, отмечается и тревожно-депрессивный синдром. При этом тревожно-депрессивный синдром у пациентов с ХОБЛ, коморбидной с АГ, выражен более значительно, чем у пациентов с ХОБЛ и АГ в отдельности. При применении базисной терапии обострения ХОБЛ у больного достигнуто улучшение клинического состояния, но при выписке

сохранялись признаки заболевания и при улучшении лабораторных и инструментальных показателей, не было достигнуто полной клинической и лабораторной ремиссии ХОБЛ, а также устранения тревожно-депрессивного синдрома.

Таким образом, у пациентов с обострением ХОБЛ, ассоциированной с АГ и тревожно-депрессивным синдромом, отмечается респираторный синдром с наличием диффузного гнойного эндобронхита в 91,7% случаев, дыхательной недостаточности II степени в 80,0% случаев, интоксикационный синдром в 100% случаев, гипертензивный синдром с суточным профилем АД “non dipper” в 68,9% случаев, астенический синдром у 94,2% больных, снижение толерантности к физической нагрузке по показателю в тесте с 6-минутной ходьбой по сравнению с аналогичными у пациентов только с ХОБЛ или АГ, а также тревожно-депрессивный синдром у всех пациентов (100 %), выраженность которого, в среднем, в 1,3 раза превышала аналогичные показатели при каждой из моноболезней – ХОБЛ или АГ. Базисное лечение улучшало, но не нормализовывало клинические показатели пациентов с обострением ХОБЛ в ассоциации с АГ и тревожно-депрессивным расстройством, при этом функциональные показатели – степень дыхательной недостаточности, толерантности к физической нагрузке по тесту с 6-минутной ходьбой, суточный профиль АД и уровень тревожно-депрессивного синдрома сохраняли свои характеристики по сравнению с группами больных с монозаболеваниями. Необходимым является изучение патогенетических характеристик сочетания ХОБЛ с АГ и тревожно-депрессивным расстройством.

ГЛАВА 4

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ
ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ,
СОЧЕТАННОЙ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ТРЕВОЖНО-
ДЕПРЕССИВНЫМ РАССТРОЙСТВОМ ПОД ВЛИЯНИЕМ
БАЗИСНЫХ СРЕДСТВ ЛЕЧЕНИЯ**

4.1 Изучение диагностической и прогностической значимости показателей системы перекисного окисления – антиоксидантной защиты у пациентов ХОБЛ в сочетании с АГ и тревожно-депрессивным расстройством

Для оценки состояния системы «перекисное окисление липидов-антиоксидантная защита» у исследованных больных ХОБЛ, ХОБЛ и гипертонической болезнью с тревожно-депрессивным синдромом, а также гипертонической болезнью без ХОБЛ и тревожно-депрессивного синдрома в сыворотке крови были изучены содержание малонового диальдегида (МДА), диеновых конъюгат (ДК), а также церулоплазмина (ЦП).

Как представлено в табл. 4.1, уровень ДК у пациентов I контрольной группы превышал аналогичный у здоровых лиц в 1,5 раза ($p < 0,01$). В подгруппе «а» значения ДК были выше, чем у практически здоровых в 1,9 раза ($p < 0,001$), а также выше, чем в I контрольной группе, в 1,3 раза. Концентрация ДК во II контрольной группе существенно не отличалась от референтной нормы, но была ниже, чем в подгруппе «а», в 1,8 раза ($p < 0,01$).

Значения МДА у пациентов I контрольной группы были в 1,3 ($p < 0,05$) раза выше контрольных. У больных подгруппы «а» этот показатель в 1,3 раза ($p < 0,01$) превышал референтную норму и не отличался от аналогичного у пациентов I группы сравнения.

Концентрация ЦП у исследованных I контрольной группы была в 1,3 раза ($p < 0,05$) выше контрольных цифр. У больных подгруппы «а» уровень

ЦП в сыворотке крови выявлялся выше, чем у практически здоровых, в 1,1 раза, однако, ниже, чем в I контрольной группе, в 1,14 раза.

Таблица 4.1 – Содержание показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в крови исследованных больных (M±m)

Показатель	Здоровые лица (n=36)	I контрольная группа (n=71)	Подгруппа «а» (n=45)	II контрольная группа (n=32)
ДК, ммоль/л	14,56±0,21	22,10±0,35*	27,83±2,95* **	15,19±2,13 ^Δ
МДА, ммоль/л	6,24±0,42	8,35±0,13*	11,23±1,18* **	6,49±1,21 ^Δ
ЦП, ммоль/л	1,82±0,16	2,36±0,11*	2,07±0,18* **	2,05±0,26 ^Δ

Примечания:

- 1) * - $p < 0,05$ при сравнении показателей с практически здоровыми лицами;
- 2) ** – $p < 0,05$ при сравнении показателей подгруппы «а» и I контрольной группы;
- 3) ^Δ – $p < 0,05$ при сравнении показателей подгруппы «а» и II контрольной группы

У больных II контрольной группы концентрация ЦП в сыворотке крови была выше, чем у практически здоровых лиц, в 1,1 раза ($p < 0,05$), но ниже, чем у больных I контрольной группы, существенно не отличаясь от значений ЦП пациентов подгруппы «а» основной группы. Значительное превышение показателей, характеризующих перекисное окисление липидов над референтной нормой, при незначительном повышении уровня маркера антиоксидантной защиты у больных I контрольной группы и подгруппы «а» свидетельствует о наличии у них оксидантного стресса, более выраженного у больных с коморбидностью ХОБЛ, сочетанной с АГ и тревожно-депрессивным расстройством.

Концентрация ЦП у больных подгруппы «а» отрицательно коррелировала в уровнем МДА у этих больных ($r=-0,431$, $p<0,05$). У этих же пациентов значения МДА в сыворотке крови положительно коррелировали с показателем тревожности по шкале Бека, образуя слабую корреляционную связь ($r=+0,315$, $p<0,05$), что указывало на зависимость между выраженностью оксидативного стресса у коморбидных больных и уровнем тревожности у них. Концентрация МДА в сыворотке крови у пациентов подгруппы «а» негативно коррелировала с ОФВ1 этих больных ($r=-0,486$, $p<0,05$), при этом у больных I контрольной группы эта корреляция была слабее ($r=-0,321$, $p<0,05$) и отсутствовала у лиц из II контрольной группы, подтверждая негативное участие оксидативного стресса в состоянии бронхиальной проходимости у больных ХОБЛ.

После проведенного курса базисной терапии обострения была отмечена позитивная динамика всех изученных показателей (см. табл. 4.2).

Таблица 4.2 – Содержание показателей системы ПОЛ-АОЗ у исследованных пациентов на фоне применения базисных средств

Показатель до лечения после лечения	Здоровые лица (n=36)	I контрольная группа (n=71)	Подгруппа «а» (n=45)
ДК, ммоль/л	14,56±0,21	22,10±1,35* 17,27±1,68*	27,83±2,95* ** 22,36±1,15* ** Δ
МДА, ммоль/л	6,24±0,42	8,35±0,39* 7,18±0,33*	11,23±1,18* ** 8,12±0,43* **Δ
ЦП, ммоль/л	1,82±0,16	2,36±0,11* 2,23±0,19*	2,07±0,18* ** 2,04±0,26*

Примечания: 1) * - $p<0,05$ при сравнении показателей с практически здоровыми лицами; 2) ** – $p<0,05$ при сравнении показателей подгруппы «а» и I группы сравнения; 3) Δ – $p<0,05$ при сравнении показателей до и после лечения

У пациентов подгруппы «а» основной группы на фоне применения базисных средств купирования обострения ХОБЛ 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 ($p < 0,05$).

Концентрация ДК у больных группы I контрольной группы после курса терапии обострения снизилась несколько интенсивнее, чем в подгруппе «а», - в 1,3 раза ($p < 0,05$) от исходной, но продолжила превышать референтную норму в 1,2 раза ($p < 0,05$).

Уровень МДА в сыворотке крови больных подгруппы «а» после лечения уменьшился в 1,4 раза ($p < 0,05$), превышая аналогичный у здоровых лиц в 1,8 раза ($p < 0,001$), а у пациентов I контрольной группы – в 1,1 ($p < 0,05$) раза.

Значения МДА у лиц I контрольной группы после лечения снизились в 1,2 раза ($p < 0,05$), и остались выше, чем в норме, также в 1,2 раза ($p < 0,05$).

Показатель маркера антиоксидантной защиты ЦП у больных обеих исследованных групп пациентов несколько снизился в ответ на снижение количества продуктов ПОЛ в сыворотке крови, однако, остался повышенным по сравнению с референтной нормой. При этом у больных подгруппы «а» основной группы он выявлялся ниже, чем в I контрольной группе, в 1,1 раза. Интенсивное снижение количества продуктов ПОЛ наряду с незначительной динамикой показателей АОЗ с одной стороны, отражало сохранение оксидативного стресса у всех больных с ХОБЛ, наиболее значительно выраженное у коморбидных больных с тревожно-депрессивным расстройством, а с другой стороны, свидетельствовало о недостаточном влиянии только базисных препаратов на устранение оксидативного стресса у таких больных.

После лечения у больных подгруппы «а» сохранялась слабой корреляционная связь между МДА и уровнем тревожности по шкале Бека ($r = +0,304$, $p < 0,05$) и несколько ослабела корреляция между МДА в сыворотке крови и ОФВ1 ($r = -0,423$, $p < 0,05$). У больных I контрольной группы эта

корреляционная зависимость исчезла, но появилась позитивная слабая связь между показателем ЦП и ОФВ1 ($r=+0,342$, $p<0,05$).

Таким образом, у пациентов с ХОБЛ в сочетании с АГ и тревожно-депрессивным расстройством, в крови имел место оксидантный стресс со значительным повышением количество продуктов ПОЛ и недостаточным повышением ферментов АОЗ. Изменения показателей системы ПОЛ-АОЗ на фоне базисных средства лечения обострения ХОБЛ у больных подтверждали его недостаточную эффективность, особенно у коморбидных больных и необходимость усиления терапии обострения ХОБЛ. Направленность и динамика корреляционных связей на фоне проведенной терапии свидетельствовали о негативном влиянии оксидантного стресса на состояние бронхиальной проходимости и психологический статус больных указанной коморбидностью.

4.2. Изучение диагностической и прогностической значимости показателей оксида азота и его метаболитов у пациентов ХОБЛ в сочетании с АГ и тревожно-депрессивным расстройством

Для достижения цели исследования в сыворотке крови всех обследованных лиц были определены уровни содержания конечных метаболитов оксида азота (NO_x). У больных I контрольной группы содержание NO_x в сыворотке крови в период обострения было повышенным в 1,5 раза ($p<0,05$), а после срока лечения достоверно снизилось до $5,2\pm 0,3$ мкмоль/л, но уровня здоровых не достигло и продолжало быть достоверно выше него в 1,2 раза (табл.4.3).

Таблица 4.3 – Динамика NO_x в сыворотке крови исследованных больных под влиянием базисных средств ($M \pm m$)

Показатель до лечения / после лечения	Здоровые лица (n=36)	I контрольная группа (n=71)	Подгруппа «а» (n=45)	II контрольная группа (n=32)
NO_x ,	$4,37 \pm 0,2$	$6,5 \pm 0,4^*$	$5,3 \pm 0,4^*$	$3,9 \pm 0,2^*$
мкмоль/л:		$5,2 \pm 0,3^{**}$	$4,8 \pm 0,2^{**}$	$4,2 \pm 0,3^*$

Примечания:

1. * – $p < 0,05$ при сравнении с практически здоровыми лицами;
2. ** – $p < 0,05$ при сравнении показателей до и после лечения;
3. __ – $p < 0,05$ при сравнении показателей между группами больных

Содержание 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 ($p < 0,05$). (табл. 4.4)

Таблица 4.4 – Содержание NO_x в сыворотке крови исследованных больных в зависимости от степени ЛН ($M \pm m$)

Показатель	Здоровые (n=36)	Больные I контрольной группы (n=71)		Больные подгруппы «а» (n=45)	
		ЛН I степени (n=19)	ЛН II степени (n=52)	ЛН I степени (n=9)	ЛН II степени (n=36)
NO_x , мкмоль/л	$4,4 \pm 0,1$	$7,3 \pm 0,5^*$	$5,8 \pm 0,3$	$6,2 \pm 0,3^{**}$	$4,6 \pm 0,3$

Примечания:

1. * – $p < 0,05$ при сравнении с практически здоровыми лицами;
2. ** – $p < 0,05$ при сравнении показателей между группами больных;
3. __ $p < 0,05$ при сравнении показателей между разными степенями ЛН

После проведенного лечения с помощью базисных средств уровень NO_x достоверно снизился в 1,1 раза, но остался также достоверно выше референтной нормы в 1,1 раза.

У больных II контрольной группы концентрация NO_x выявилась ниже, чем у практически здоровых, в 1,1 раза, и существенно не изменилась в течение 2-х недель наблюдения.

При анализе концентрации NO_x в сыворотке крови исследованных пациентов в зависимости от степени ДН оказалось, что при наличии только ХОБЛ их уровень был достоверно повышенным по сравнению с референтной нормой в 1,9 раза при ЛН I степени и в 1,3 раза – при ЛН II степени, что свидетельствует о сохранении у данных больных потенциала NO-продукции. У лиц подгруппы «а» содержание NO_x в сыворотке крови при ЛН I степени было выше должных значений в 1,4 раза ($p < 0,05$), однако, ниже, чем у пациентами с ХОБЛ без АГ и тревожно-депрессивного расстройства – в 1,2 раза ($p < 0,05$). При ЛН II степени у больных подгруппы «а» уровень NO_x в сыворотке крови был в пределах референтной нормы, в 1,4 раза ниже, чем при ЛН I степени в этой подгруппе и в 1,3 раза ниже, чем при соответствующей степени ЛН у больных I контрольной группы ($p < 0,05$). Следовательно, при возрастании степени ДН у пациентов с обострением ХОБЛ без сочетания с АГ и тревожно-депрессивным синдромом наблюдается увеличение содержания NO_x в сыворотке крови, что может быть пояснено нарастанием степени гипоксии и усилением продукции NO с его дальнейшей метаболизацией в NO_x . У больных с ХОБЛ, АГ и тревожно-депрессивным синдромом формирование ЛН II степени на фоне гипоксии при обострении ХОБЛ 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 также может также 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 ($r=+0,482$, $p<0,05$) ($r=+0,391$, $p<0,05$), что, очевидно, указывало 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.

При изучении содержания NO_x в сыворотке крови в зависимости от вида эндобронхита (табл. 4.5) существенных отличий между содержанием NO_x при различной степени активности воспалительного процесса в ТБД больных выявлено не было.

Таблица 4.5 – Содержание NO_x в сыворотке крови исследованных больных в зависимости от вида эндобронхита ($M\pm m$)

Показатель	Здоровые (n=36)	Больные I контрольной группы		Больные подгруппы «а»	
		Диффузный гнойный эндо- bronхит (n=19)	катарально - гнойный эндо- bronхит (n=52)	Диффузный гнойный эндо- bronхит (n=19)	Катаральн о-гнойный эндо- bronхит (n=52)
NO_x , мкмоль/л	4,4±0,1	7,3±0,5*	5,8±0,3	6,2±0,3***)	4,6±0,3

Примечания: 1. * – $p<0,05$ при сравнении с практически здоровыми лицами; 2. ** – $p<0,05$ при сравнении показателей между группами больных; 3. ___ $p<0,05$ при сравнении показателей между разными видами

Объяснением данному факту может быть предположение, что содержание NO_x в сыворотке крови в большей степени зависит от активности эндотелиальной NO-синтазы. В то же время активность воспаления и, соответственно, активность эндобронхита в ТБД определяется другим видом - индуцибельной NO-синтазой.

Таким образом, у больных с коморбидностью ХОБЛ и АГ с тревожно-депрессивным расстройством, содержание NO_x в период обострения ХОБЛ выявилось повышенным, несколько снизилось перед выпиской, однако, осталось выше референтной нормы в 1,1 раза. При этом у коморбидных пациентов с ЛН II степени содержание NO_x было ниже, чем у пациентов только с ХОБЛ, приближенным к референтной норме, что, очевидно, отражает начавшееся истощение продукции NO у таких больных. Динамика и направленность корреляционных связей между NO_x и показателями ПОЛ в сыворотке крови больных с коморбидностью ХОБЛ, АГ и тревожно-депрессивного расстройства показывает тесную связь с оксидантным стрессом, а с показателем депрессии по шкале Бека - недостаточную эффективность базисных средств лечения в устранении тревожно-депрессивного расстройства.

4.3 Изучение диагностической и прогностической значимости показателей клеточного и гуморального иммунитета у больных ХОБЛ в сочетании с АГ и тревожно-депрессивным расстройством

Для решения задач исследования у всех пациентов были определены показатели, характеризующие состояние клеточного и гуморального иммунитета.

Как видно из таблицы 4.6, у исследованных I контрольной группы в период обострения ХОБЛ отмечалось достоверное снижение уровня CD3+-лимфоцитов относительно аналогичного у практически здоровых лиц в 1,3 раза ($p < 0,05$). У пациентов подгруппы «а» отмечено более значительное

достоверное снижение показателя популяции CD3+-клеток 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.

Таблица 4.6 – Субпопуляционный состав лимфоцитов у исследованных пациентов

Показатель до лечения / после лечения	Практически здоровые лица (n=36)	I контрольная группа (n=71)	Подгруппа «а» (n=45)	II контрольная группа (n=32)
CD3 ⁺ , %	73,25±1,46	57,28±1,43* /	52,14±1,66* /	71,87±1,53 /
		68,21±3,12	59,36±2,28	72,11±2,34
CD4 ⁺ , %	41,68±1,56	34,69±1,14* /	30,59±1,17*	40,16±2,93 /
		40,48±2,42	34,57±1,76	42,13±1,19
CD8 ⁺ , %	24,37±1,36	22,58±1,26* /	22,56±1,31* /	23,34±3,54 /
		25,73±2,46	23,85±1,76	24,18±2,57
CD4/CD8	1,71±0,22	1,54±0,12* /	1,36±0,17* Δ**	1,72±0,17* /
		1,57±0,26*	1,45±0,18* **	1,74±0,24
CD16 ⁺ , %	6,64±0,53	23,04±1,13* /	22,73±2,72* /	7,13±1,24 /
		16,47±1,14	18,28±0,93	6,94±1,26
CD25 ⁺ , %	42,10±1,12	25,13±1,86* /	24,36±1,18* /	38,61±2,95 /
		31,28±1,44	27,63±2,04	40,02±2,53
CD22 ⁺ , %	16,31±1,51	19,34±1,72* /	18,2±1,33 /	17,2±1,17 /
		17,22±1,69	17,84±1,35	16,46±1,43

Примечания:

- * – $p < 0,05$ при сравнении с практически здоровыми лицами;
- ** – $p < 0,05$ при сравнении показателей между группами пациентов;
- ___ $p < 0,05$ при сравнении показателей до и после лечения.

После курса терапии обострения у пациентов I группы количество CD3+-лимфоцитов увеличилось в 1,2 раза и достигло нижних значений референтной нормы. Пул лимфоцитов с фенотипом CD3+ у пациентов

подгруппы «а» основной группы на фоне лечения увеличился в 1,14 раза ($p < 0,05$), однако, остался ниже, чем референтные значения, в 1,2 ($p < 0,01$) раза. У пациентов II контрольной группы существенной динамики показателя CD3+-лимфоцитов не отмечено.

Содержание CD4+-клеток у пациентов I контрольной группы в начале наблюдения было ниже аналогичного у здоровых лиц в 1,2 раза ($p < 0,05$) и составляло $34,69 \pm 1,14\%$. На фоне проводимой терапии обострения базисными средствами количество клеток с фенотипом CD4+ возросло в 1,2 раза и достигло референтной нормы. У пациентов подгруппы «а» начальный показатель CD4+-лимфоцитов равнялся $30,59 \pm 1,17\%$, был самым низким среди всех исследованных больных – в 1,4 раза ($p < 0,001$) ниже, чем у практически здоровых, в 1,13 раза ($p < 0,05$) – ниже, чем таковой в I-й контрольной группе, и в 1,4 раза ($p < 0,05$) ниже, чем показатель II контрольной группы. После курса терапии обострения величина CD4+-клеток стала больше в 1,13 раза, но продолжила быть ниже, чем в норме, в 1,2 раза ($p < 0,05$) при отсутствии изменений их количества во II контрольной группе.

Пул лимфоцитов с фенотипом CD8+ у больных I контрольной группы был сниженным по сравнению с группой практически здоровых лиц в 1,07 раза ($p < 0,05$) и увеличился к выписке в 1,14 раза, достигнув референтной нормы. У пациентов подгруппы «а» также отмечалось снижение содержания CD8+лимфоцитов в 1,07 раза по сравнению с референтной нормой, без существенной разницы с пациентами I контрольной группы. После лечения обострения количество CD8+-лимфоцитов в подгруппе «а» возросло и стало сравнимым с аналогичным у практически здоровых лиц.

У пациентов II контрольной группы разницы в содержании CD8+ с практически здоровыми лицами ни до, ни после выбранного периода наблюдения не отмечалось.

Иммунорегуляторный индекс CD4/CD8 у пациентов I контрольной группы в начале наблюдения был сниженным относительно референтной

нормы в 1,11 раза ($p < 0,05$) и к выписке, несмотря на позитивную динамику субпопуляций Т-лимфоцитов, возрос незначительно. У пациентов подгруппы «а» снижение исходных цифр иммунорегуляторного индекса было самым существенным – в 1,3 раза ($p < 0,01$) от аналогичного у практически здоровых лиц и в 1,13 раза достоверно ниже, чем у исследованных I контрольной группы. После курса терапии соотношение CD4/CD8 возросло в 1,07 раза, однако, осталось ниже должных значений в 1,2 раза ($p < 0,01$). У лиц из II контрольной группы величина иммунорегуляторного индекса не отличалась от должной величины до периода наблюдения и осталась на том же уровне на промежуточном этапе оценки.

Показатель CD16+ у пациентов I контрольной группы до курса терапии был выше, чем у практически здоровых лиц, в 3,5 раза ($p < 0,001$), снизился к выписке в 1,4 раза, однако, остался выше должных значений в 2,5 раза ($p < 0,001$). У пациентов подгруппы «а» пул лимфоцитов с фенотипом CD16+ был несколько ниже, чем у больных I контрольной группы, но превышал аналогичный в норме в 3,4 раза ($p < 0,001$). Перед выпиской показатель количества клеток с фенотипом CD16+ уменьшился в 1,2 раза, но продолжил превышать референтную норму в 2,8 раза ($p < 0,001$). Такая динамика пула CD16+-лимфоцитов, очевидно, связана с потребностью организма в участии натуральных киллеров в подавлении системного воспалительного процесса при обострении ХОБЛ, который, тем не менее, остался существовать субклинически, сохраняя потребность в участии этих компонентов клеточного иммунного ответа.

У лиц II контрольной группы исходный уровень CD16+-клеток был несколько выше референтной нормы, но ниже, чем у больных подгруппы «а» в 3,2 раза ($p < 0,001$). К концу данного периода наблюдения количество CD16+-лимфоцитов существенно не изменилось.

Исходные значения CD25+-клеток у пациентов I контрольной группы выявлялись сниженными по сравнению с должными величинами в 1,7 раза ($p < 0,001$), возросли к выписке из стационарного отделения в 1,2 раза,

оставшись в 1,3 раза ниже, чем у практически здоровых лиц. В подгруппе «а» количество CD25+-клеток в начале наблюдения существенно не отличалось от аналогичного в I контрольной группе и было ниже референтных значений в 1,7 раза ($p < 0,001$), отражая сниженную способность клеток иммунного ответа к активации на фоне обострения ХОБЛ у пациентов с АГ и тревожно-депрессивным расстройством. После курса терапии обострения уровень клеток с фенотипом CD25+ повысился в 1,13 раза, однако, остался достоверно ниже аналогичного у здоровых лиц в 1,5 раза. Во II контрольной группе значения CD25+клеток были несколько ниже референтных и не изменялись в течение первоначально выбранного периода наблюдения, что мы связывали с низкоинтенсивным характером воспаления при АГ.

Показатель CD22+-лимфоцитов отмечался в 1,2 раза достоверно выше, чем в норме, только у пациентов I контрольной группы. В подгруппе «а» и II контрольной группе значимых отличий от должных цифр показателя CD22+-лимфоцитов не отмечалось. На наш взгляд, объяснением этого у пациентов подгруппы «а» было некоторое снижение количества В-клеток до нормы на фоне хронического интенсивного воспаления, которое, возможно, было связано с истощением их активности. Низкая активность неинфекционного воспалительного процесса при АГ у пациентов II контрольной группы была причиной отсутствия потребности в увеличении количества В-лимфоцитов.

Количество CD3+-лимфоцитов до лечения образовывало негативную корреляционную связь с уровнем NO_x в крови пациентов I контрольной группы и подгруппы «а», соответственно: ($r = -0,508, 2$, $p < 0,05$) и ($r = -0,647$, $p < 0,05$), которая становилась слабой у пациентов I контрольной группы ($r = -0,342$, $p < 0,05$) и несколько ослабевала у пациентов подгруппы «а» ($r = -0,553$, $p < 0,05$) после курса терапии. Негативную корреляционную связь вначале наблюдения образовывали и соотношение CD4/CD8 с уровнем NO_x в крови у пациентов I контрольной группы и подгруппы «а», соответственно: ($r = -0,494$, $p < 0,05$) и ($r = -0,569$, $p < 0,05$), которая меняла знак у больных I контрольной группы ($r = +0,337$, $p < 0,05$) и несколько ослабевала в подгруппе «а» ($r = -0,428$,

$p < 0,05$) перед выпиской. У пациентов I контрольной группы и подгруппы «а» выявлялись корреляционные зависимости средней силы с начальным уровнем МДА в сыворотке крови и уровнем CD3+-лимфоцитов, соответственно: ($r = -0,453$, $p < 0,05$) и ($r = -0,571$, $p < 0,05$), которые ослабевали после курса терапии обострения, соответственно ($r = -0,365$, $p < 0,05$) и ($r = -0,843$, $p < 0,05$).

Таким образом, в период обострения ХОБЛ, сочетанной с АГ и тревожно-депрессивным расстройством, у пациентов наблюдается вторичное иммунодефицитное состояние, характеризующееся снижением общей субпопуляции Т-лимфоцитов, недостаточностью Т-хелперного звена лимфоцитов при сохраненном количестве Т-супрессоров. Данные изменения приводят к снижению иммунорегуляторного индекса у пациентов. Количественные изменения лимфоцитов основных субпопуляций сопровождаются возрастанием количества натуральных киллеров на фоне снижения активности основных клеток, участвующих в иммунном ответе, с уменьшением показателя CD25+.

Изучение показателей гуморального иммунитета показало, что у пациентов I контрольной группы (табл. 4.7) концентрация IgA в крови до начала лечения была в 1,14 раза выше референтной нормы, а перед выпиской достигла ее верхних границ.

Таблица 4.7 -- Динамика показателей гуморального иммунитета у исследованных пациентов на фоне базисного лечения

Показатель	Практически здоровые лица (n=36)	I контрольная группа (n=71)	Подгруппа «а» (n=33)	II контрольная группа (n=32)
IgA, мг/дл	223,7±14,6	256,3±12,1*	298,5±13,2*	229,4±16,3
		232,2±11,4	254,7±12,1	227,8±14,2
IgM, мг/дл	172,1±15,9	199,2±12,8*	178,4±16,2	169,4±14,3
		174,4±13,1	171,3±14,5	167,6±12,9

IgG, мг/дл	1201,3±22,4	1498,4±19,5*	1392,3±25,8* **	1198,6±20,3
		1284,3±14,7*	1327,1±19,2*	1197,4±17,9
IgE, МЕ/мл	85,7±6,4	83,7±8,1	92,4±6,6	73,4±7,2
		86,4±7,3	87,4±9,3	77,5±6,4
ЦИК, у.е.	106,0±15,6	176,4±14,7	210,5±16,2	103,2±11,7
		134,7±11,3	178,2±15,8	104,8±10,6

Примечания: 1. * – $p < 0,05$ при сравнении с практически здоровыми лицами; 2. ** – $p < 0,05$ при сравнении показателей между группами пациентов; 3. __ $p < 0,05$ при сравнении показателей до и после лечения.

У пациентов подгруппы «а» основной группы величина IgA в начале наблюдения превышала аналогичную у здоровых лиц в 1,3 раза ($p < 0,05$), такую в I контрольной группе в 1,2 раза, а после курса терапии достоверно снизилась в 1,2 раза ($p < 0,05$), но осталась выше должных величин в 1,13 раза ($p < 0,05$). У пациентов из II контрольной группы показатель IgA в крови не отличался от аналогичного у практически здоровых лиц.

Концентрация IgM в крови у пациентов I контрольной группы превышала такую у практически здоровых лиц в начале наблюдения в 1,2 раза ($p < 0,05$), после лечения достоверно снизилась до должных значений. У пациентов подгруппы «а» показатель IgM в крови был сравнимым с аналогичным у практически здоровых лиц, что возможно объяснить недостаточностью гуморального иммунного ответа у пациентов с ХОБЛ из-за сопутствующей АГ и тревожно-депрессивного расстройства. После лечения обострения ХОБЛ у пациентов этой подгруппы показатель IgM сотался без существенной динамики. Концентрация IgM у пациентов II контрольной группы не отличалась от референтной нормы ни в начале, ни после указанного периода наблюдения.

Исходная величина IgG у пациентов I контрольной группы в начале

курса терапии была выше, чем должная, в 1,2 раза, а после курса лечения в стационаре несколько снизилась, но осталась достоверно выше в 1,1 раза ($p < 0,05$), чем у практически здоровых лиц. У лиц подгруппы «а» концентрация IgG в начале наблюдения была повышенной в 1,16 раза по сравнению с референтной нормой, однако, достоверно ниже, чем в I контрольной группе, в 1,1 раза. После курса терапии обострения ХОБЛ концентрация IgG в крови у пациентов этой подгруппы снизилась в 1,05 раза, достоверно превышая референтную норму в 1,1 раза. У лиц II контрольной группы за указанный период наблюдения отличий показателя IgG в крови от аналогичных в норме не наблюдалось.

Ни в начале, ни в конце указанного периода наблюдения существенной динамики IgE у пациентов всех исследованных групп и подгрупп отмечено не было.

Начальный уровень ЦИК у пациентов I контрольной группы был выше, чем в норме, в 1,7 раза ($p < 0,01$), а после курса терапии снизился в 1,2 раза ($p < 0,05$), однако, продолжил превышать референтные значения в 1,3 раза ($p < 0,05$). У лиц подгруппы «а» исходный показатель ЦИК был в 1,9 раза ($p < 0,001$) выше должного, превышал аналогичный в I контрольной группе в 1,2 раза ($p < 0,05$), а после курса терапии обострения снизился в 1,2 раза ($p < 0,05$), и остался выше нормы в 1,7 раза ($p < 0,001$). Данную динамику ЦИК у пациентов с ХОБЛ и ХОБЛ, сочетанной с АГ и тревожно-депрессивным расстройством, можно оценить как иммунокомплексный иммунный ответ у больных при обострении ХОБЛ. 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 ГБ, следует отметить, что базисная терапия обострения ХОБЛ не способствовала полной нормализации уровня ЦИК, что создавало угрозу для развития осложнений при данной коморбидности.

Исходный уровень ЦИК у пациентов подгруппы «а» позитивно

коррелировал с показателем депрессии по шкале Бека, образуя сильную корреляционную связь ($r=+0,762$, $p<0,05$), а после курса лечения обострения ХОБЛ эта связь несколько ослабла ($r=+0,538$, $p<0,05$). У пациентов I и II контрольных групп таких связей не выявлялось.

Таким образом, особенностью гуморального иммунного ответа у пациентов с ХОБЛ, сочетанной с АГ и тревожно-депрессивным расстройством, является дисбаланс уровня иммуноглобулинов с нормальным уровнем IgM при повышении уровня IgG на фоне иммунокомплексного характера воспаления. Базисные средства терапии обострения у таких пациентов не способствуют нормализации уровней IgG и ЦИК, сохраняя основу для обострения ХОБЛ и развития осложнений при ее сочетании с АГ и тревожно-депрессивным расстройством.

4.4 Изучение диагностической и прогностической значимости показателей фагоцитарной активности моноцитов крови у пациентов ХОБЛ в сочетании с АГ и тревожно-депрессивным расстройством

Для изучения состояния неспецифической иммунной защиты у пациентов с ХОБЛ, сочетанной с АГ и тревожно-депрессивным расстройством были изучены показатели фагоцитарной активности моноцитов (табл. 4.8).

Таблица 4.8 – Динамика функционального состояния моноцитов у исследованных пациентов на фоне базисной терапии ($M\pm m$)

Показатель до / после лечения	Показатель здоровых лиц (n=36)	Исследованные больные		
		I контрольная группа (n=71)	Подгруппа «а» (n=38)	II контрольная группа (n=32)
ФЧ	3,30±0,18	2,79±0,22*	2,32±0,12*	3,27±0,19
		3,12±0,14	2,64±0,19*)	3,29±0,23

ФИ, %	28,60±1,60	21,90±1,30*	19,30±2,30*)	29,20±1,80
		27,62±2,1	23,81±1,27*)	29,13±2,43

Примечания:

1. * – $p < 0,05$ при сравнении со здоровыми лицами;
2.) – $p < 0,05$ при сравнении показателей между группами;
3. __ – $p < 0,05$ при сравнении показателей до и после лечения.

У пациентов I контрольной группы исходное ФЧ было в 1,2 раза ($p < 0,05$) меньше, чем у практически здоровых лиц, а после курса лечения увеличилось в 1,1 раза и достигло нижних значений референтной нормы. Начальные значения ФЧ у пациентов подгруппы «а» были сниженными относительно аналогичных у здоровых лиц в 1,4 раза ($p < 0,05$), ниже, чем в I контрольной группе в 1,2 раза ($p < 0,05$), а после лечения – увеличились в 1,13 раза ($p < 0,05$), однако, остались ниже должных в 1,3 раза ($p < 0,01$). У лиц II контрольной группы значения ФЧ не отличались от таковых у практически здоровых лиц.

ФИ у пациентов I контрольной группы в начале наблюдения выявился ниже, чем референтная норма, в 1,3 раза ($p < 0,05$), а после лечения достиг ее нижних значений. У пациентов подгруппы «а» ФИ был сниженным относительно такового у практически здоровых лиц в 1,4 раза, к выписке увеличился в 1,2 раза ($p < 0,05$), при этом, продолжил быть достоверно сниженным по сравнению с нормой в 1,2 раза ($p < 0,05$).

У пациентов II контрольной группы ФИ не претерпевал существенных изменений и в течение данного периода наблюдения остался в пределах значений референтной нормы.

Таким образом, у пациентов ХОБЛ, сочетанной с АГ и тревожно-депрессивным расстройством, отмечалось угнетение неспецифической иммунной защиты по данным фагоцитарной активности моноцитов, которое не устранялось после курса лечения обострения с применением базисных

препаратов.

4.5 Изучение диагностической и прогностической значимости показателей сомнологического обследования у пациентов ХОБЛ в сочетании с АГ и тревожно-депрессивным расстройством

Для изучения состояния характеристики сна и расстройств дыхания у пациентов с ХОБЛ, сочетанной с АГ и тревожно-депрессивным расстройством были изучены показатели сомнологического обследования.

Проанализированы анамнестические, клинические и лабораторно-инструментальные данные 48 пациентов (42 мужчины и 6 женщин) с ХОБЛ в сочетании с АГ с тревожно-депрессивными нарушениями и без них, находившихся на стационарном лечении в пульмонологическом отделении Донецкого клинического территориального медицинского объединения (г.Донецк). Контрольную группу составило 30 человек (14 мужчин и 16 женщин) без патологии бронхолегочной системы, артериальной гипертензии и тревожно-депрессивных нарушений. Всего в исследовании приняло участие 78 пациентов. Данная выборка была разделена на 3 группы: 1 – пациенты с ХОБЛ и АГ, 2 – пациенты с ХОБЛ и АГ с наличием ТДС и 3 – контрольная группа. Все пациенты прошли сомнологическое исследование при помощи аппарата SOMNOcheck micro CARDIO (Weinman, Германия), 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).

Возраст общей выборки пациентов с ХОБЛ и АГ составил от 43 до 75 лет, у лиц контрольной группы – от 23 до 71 года. Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил $54,4 \pm 1,62$ лет, в том числе в 1-ой группе – $61,7 \pm 1,37$ лет, во 2-ой группе – $62,3 \pm 1,7$, а в группе контроля – $42,1 \pm 2,53$ лет.

Определены значимые различия в группах сравнения по показателям ночного респираторного мониторинга с пульсоксиметрией.

Индекс апноэ/гиппноэ (АИ) (см рис.4.1.) 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 ($p < 0,007$).

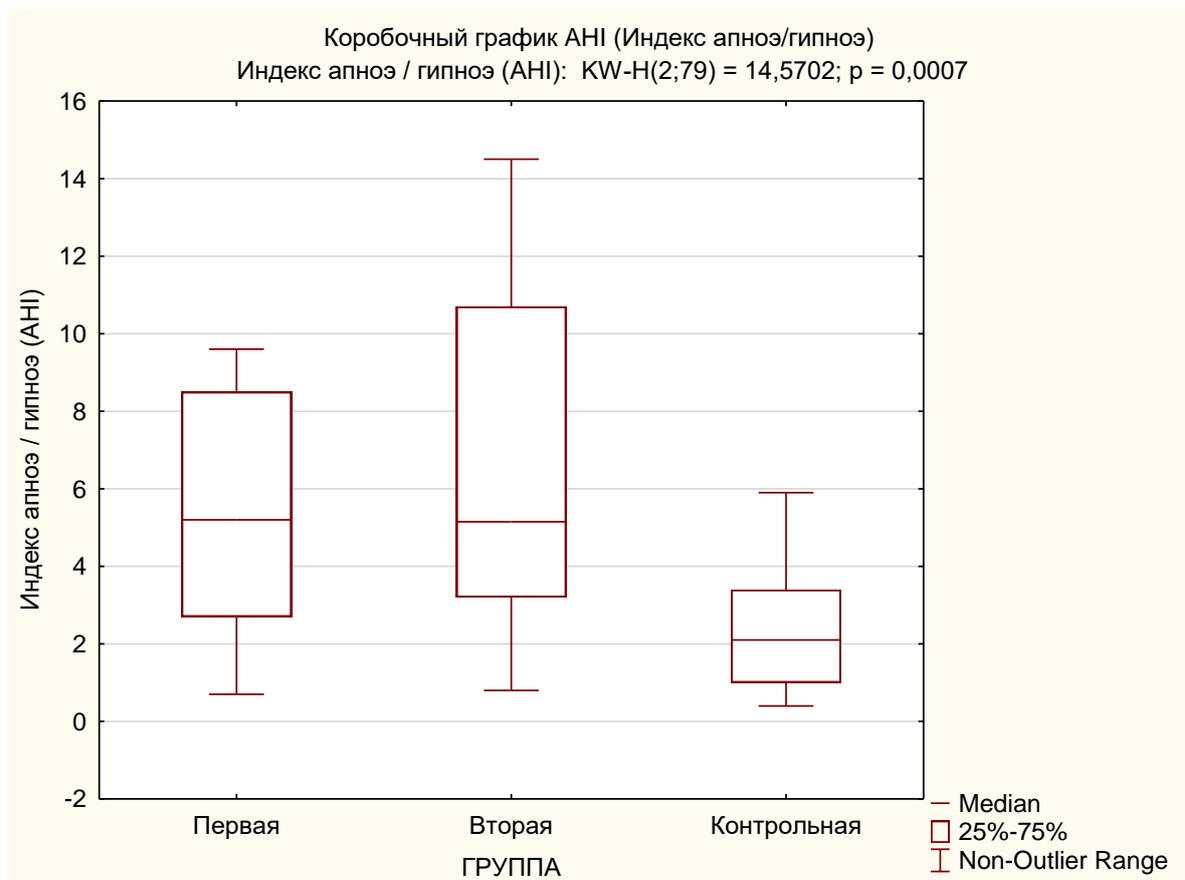


Рисунок 4.1. Индекс апноэ/гиппноэ (АИ) у обследуемых пациентов по группам.

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 – $3,44 \pm 1,0$ (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 самого продолжительного апноэ среди всех обследуемых колебалась от 0 до 58 с и составила в среднем $20,36 \pm 1,65$ с, при этом у больных 1-ой группы она колебалась от 0 до 56 с и в среднем составила $25,8 \pm 3,57$ с, у больных 2-ой группы - от 0 до 58 с, среднее значение $19,9 \pm 3,03$ с, а у пациентов контрольной группы длительность апноэ наблюдалась от 0 до 39 с и составила в среднем лишь $15,9 \pm 1,87$ с. Несмотря на различные показатели данного параметра 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 $13,3 \pm 1,49$ с (min – 0, max – 27), во 2-ой группе – $11,65 \pm 1,44$ с (min – 0, max – 30), а в контрольной группе – $11,93 \pm 1,2$ с (min – 0, max – 29).

Продолжительность апноэ обструктивного типа (oAHI) 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 – $4,17 \pm 1,3$ 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 СОАГС.

Длительность центрального апноэ (цАНО) среди обследованных пациентов ХОБЛ с АГ колебалась от 0 до 7,6 с и в среднем составила $2,14 \pm 0,2$ 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 $2,13 \pm 0,3$ 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 пациентов 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 – $82,3 \pm 1,27\%$ (min – 71, max – 91), у больных 2-ой группы – $77,96 \pm 2,4\%$ (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 $88,7 \pm 0,77\%$ (min – 78, max – 95), что достоверно отличало ($p<0,0007$) их от больных ХОБЛ с АГ как с ТДН, так и без них.

Показатели средней сатурации периферической крови у обследованных пациентов колебались от 78% до 97% и составили в среднем $93,24 \pm 0,42\%$, при этом у больных 1-ой группы – $93,9 \pm 0,4\%$ (min – 89%, max – 96%), во 2-ой группе были несколько ниже – $89,9 \pm 0,88\%$ (min – 78%, max – 95%). Статистически группы были неоднородны и показатели средней сатурации периферической крови у обследованных пациентов были достоверно ниже у пациентов 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 $95,6 \pm 0,24\%$ (min – 92%, max – 97%)(см. рисунок 4.2).

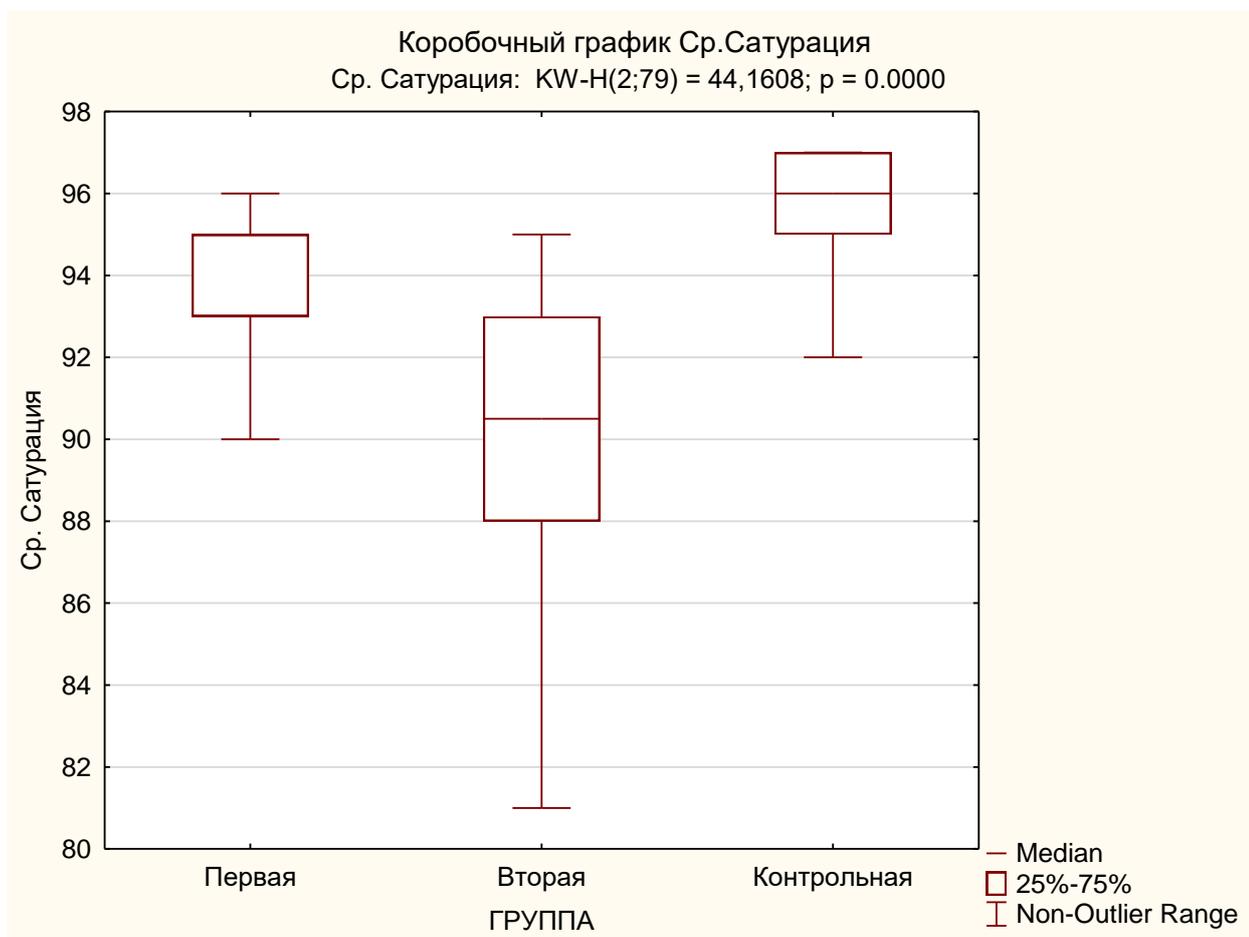


Рисунок 4.2. Показатели средней сатурации периферической крови у обследованных пациентов.

Индекс десатурации по результатам наших исследований у пациентов 1-ой группы был в среднем $4,87 \pm 1,5$ (min – 0,1, max – 29,0), а у больных 2-ой группы – $8,8 \pm 3,46$ (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 частоты сердечных сокращений (ЧСС_{ср}) у обследуемых больных колебались от 46 до 92 ударов в минуту, среднее

значение $65,5 \pm 1,09$, при этом у больных 1-ой группы ЧСС_{ср} колебалась от 46 до 80 ударов в минуту и составила в среднем $62,8 \pm 2,32$, во 2-ой группе колебалась от 51 до 92 и составила в среднем $70,4 \pm 1,8$. Статистически показатели ЧСС_{ср} были достоверно ниже у пациентов в 1-ой группе, по сравнению со 2-ой группой ($p < 0,03$). В контрольной группе данный показатель составил в среднем $62,9 \pm 1,27$ при колебании от 50 до 83 и достоверно отличался от таковых во 2-ой группе ($p < 0,01$). (См. рис. 4.3).

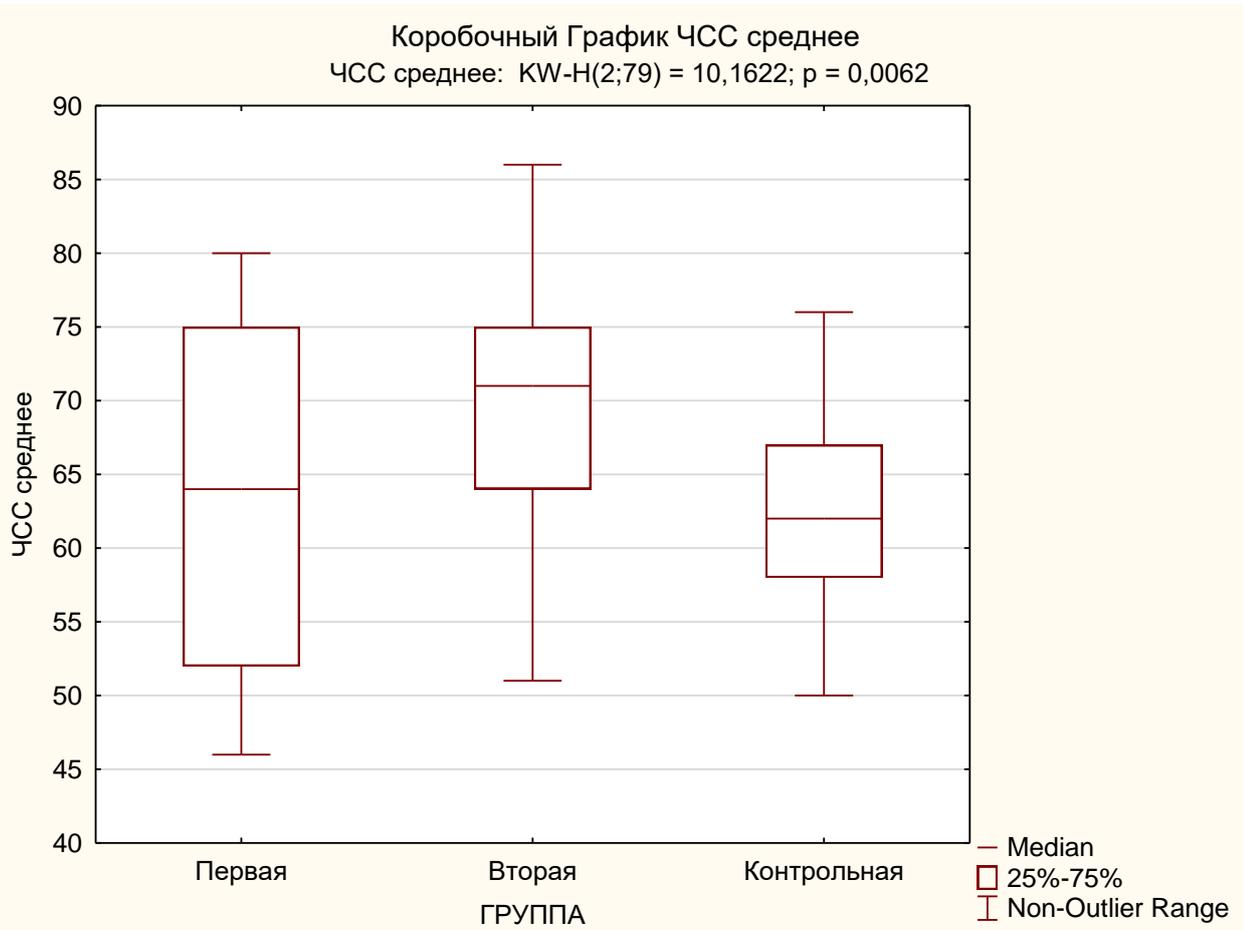


Рисунок 4.3. Показатели средней частоты сердечных сокращений (ЧСС_{ср}) у обследуемых пациентов.

Индекс кардиального риска (CRI) у обследуемых пациентов 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 ($p < 0,000014$). (см. рис.4.4).

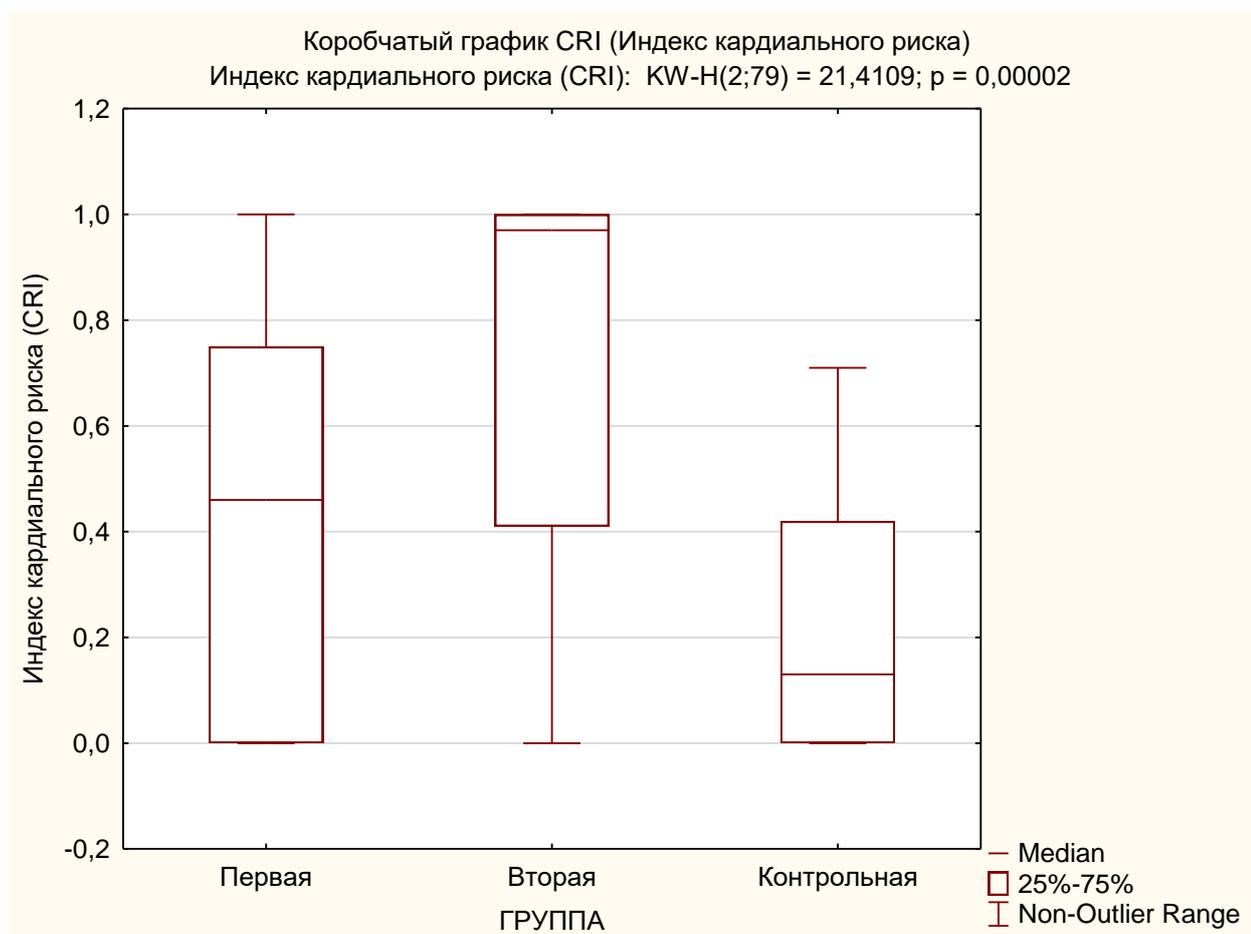


Рисунок 4.4. Индекс кардиального риска (CRI) у обследуемых пациентов.

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 функции внешнего дыхания (ФВД) у обследуемых пациентов были проанализированы показатели ОФВ₁, ФЖЭЛ и индекс Тиффно. Показатель ОФВ₁ в первой группе составил в среднем $49,7 \pm 4,61\%$, а пациентов второй группы – $44,8 \pm 4,82\%$, среднее значение показателя ФЖЭЛ у пациентов первой группы $57,6 \pm 6,76\%$, второй – $64,3 \pm 4,64\%$ соответственно, индекс Тиффно составил у пациентов первой группы $47,7 \pm 5,38\%$, 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 – $2,08 \pm 0,25$ ($p > 0,05$).

Клинический пример. Пациент Г., 1959 г.р. (60 лет), не работает, жалуется на одышку при незначительной физической нагрузке и ходьбе, приступы затрудненного дыхания, кашель с трудноотделяемой вязкой мокротой, дискомфорт и ощущение хрипов в грудной клетке, общую слабость.

Болеет ХОБЛ много лет. Неоднократно получал амбулаторное и до 2-х раз в год стационарное лечение по поводу обострения данного заболевания. С 2017г. на фоне приема базисной терапии (Спирива) отмечает прогрессивное нарастание одышки, обострения носят более частый характер.

Курит на протяжении 35 лет, индекс «пачко/лет» равен 35.

Объективно: кожа и видимые слизистые оболочки обычного цвета, цианоз губ. Периферических отеков нет. ЧД – 22 за 1 минуту. Над легкими – дыхание везикулярное, ослаблено, сухие хрипы на всем протяжении. Выдох удлинен. Деятельность сердца ритмичная, тоны приглушены, ЧСС – 88 ударов за 1 минуту, АД 140/80 мм рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены.

По результатам спирометрического обследования и бодиплетизмографии – нарушения вентиляционной способности легких по смешанному типу: резкие обструктивные (ОФВ1 равен 40,2% должн. (1,26 л), умеренные рестриктивные (ФЖЕЛ равен 57,9% должн. (2,24 л), соотношение ОФВ1/ФЖЕЛ = 0,39. Резкое нарушение бронхиальной проходимости на уровне бронхов крупного, среднего и мелкого калибра. Отмечается увеличение аэродинамического сопротивления дыхательных путей (на 248,6%), остаточного объема легких (на 116,4%), внутригрудного объема легких (на 70,1%) – эмфизема легких.

Проведена ЭКГ – ритм синусовый регулярный с ЧСС 85 уд/мин. Нормальное положение ЭОС. Признаки гипертрофии левого желудочка. Диффузные нарушения процессов реполяризации миокарда.

При заполнении опросников пациентом показатели тревожности по шкале Спилберга-Ханина и уровень депрессии - по шкале Бека выявили наличие у пациента тревожно-депрессивного нарушения.

Пациенту было проведено ночное сомнологическое мониторирование прибором SOMNOcheck micro CARDIO (Weinmann). (см. рис. 4.5).

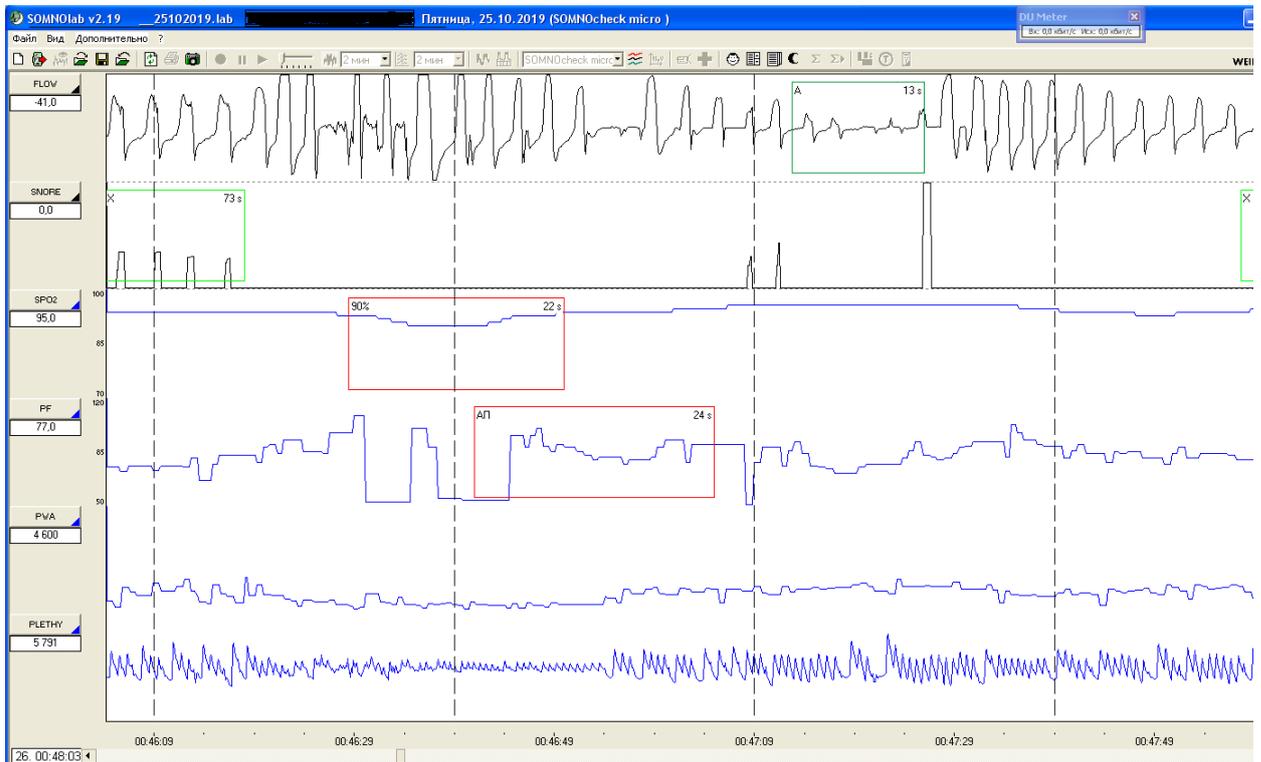




Рисунок 4.5. Данные автоматического отчета ночной сомнологической мониторинг пациента Г.

При анализе данных полученных при сомнологическом обследовании выявлено, что у пациента индекс апноэ/гипопноэ (АИ) равен 7,4/ч, что соответствует наличию синдрома СОАГС легкой степени тяжести, длительность самого продолжительного апноэ 26 с, минимальная сатурация зафиксирована 87%, при средней сатурации 94%, а также был выявлен пароксизм мерцательной аритмии. ЧСС среднее составила 77/мин. (максимальная 102 – минимальная 39). Учитывая результаты данного обследования было установлено, что пациент имеет сильные индикаторы кардио-васкулярного риска, а именно - нерегулярный пульс.

Таким образом, у пациентов с ХОБЛ в сочетании с АГ и тревожно-депрессивным расстройством, 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 специфического иммунитета в виде уменьшения количества иммунокомпетентных клеток, иммунорегуляторного

индекса, и угнетения неспецифической иммунной защиты - снижением фагоцитарной активности моноцитов.

У пациентов ХОБЛ, сочетанной с АГ и тревожно-депрессивным расстройством, отмечается вторичная иммунная недостаточность характеризующееся снижением общей субпопуляции Т-лимфоцитов, недостаточностью Т-хелперного звена лимфоцитов при сохраненном количестве Т-супрессоров. Данные изменения приводят к снижению иммунорегуляторного индекса у пациентов. Количественные изменения лимфоцитов основных субпопуляций сопровождаются возрастанием числа натуральных киллеров на фоне снижения активности основных клеток, участвующих в иммунном ответе, с уменьшением показателя CD25+. Изменения клеточного звена иммунитета сопровождаются дисбалансом гуморального иммунитета со сниженным количеством IgM на фоне повышения IgG и количества ЦИК и угнетения неспецифической иммунной защиты. Выявленные корреляционные связи между показателями специфического и неспецифического звеньев иммунитета с показателями, характеризующими системный оксидантный и нитрозивный стрессы у пациентов подгруппы «а», и их динамика на фоне терапии обострения, подтверждают необходимость введения препаратов, снижающих активность окислительных процессов в организме больных.

Выявленные в результате проведенных комплексных исследований нарушения сатурации отражают снижение насыщения гемоглобина периферической крови кислородом, что может влиять на барьерно-защитные свойства бронхолегочной и сердечно-сосудистых систем и быть предрасполагающим фактором активации ТДР, приводящих к развитию осложнений, повышению индекса кардиального риска и снижению качества жизни. Более выраженные клинические проявления и нарушения сатурации у больных ХОБЛ и АГ, отражают значимость метаболических нарушений в развитии ТДР, что необходимо учитывать при лечении больных.

Высокая опасность развития сердечно-сосудистой патологии, а именно высокий индекс кардиоваскулярного риска у пациентов ХОБЛ в сочетании с артериальной гипертензией наблюдается достоверно чаще ($p < 0,000014$) при наличии тревожно-депрессивных состояний, что необходимо учитывать при лечении этой категории пациентов, прогноза и планировании лечебно-реабилитационных мероприятий.

ГЛАВА 5

ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ НА КЛИНИЧЕСКИЕ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ПАЦИЕНТОВ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ, СОЧЕТАННОЙ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫМ РАССТРОЙСТВОМ**5.1 Влияние на клинические показатели**

Для изучения эффективности комплексного лечения у пациентов с ХОБЛ, сочетанной с артериальной гипертензией и тревожно-депрессивным расстройством, были проанализированы клинические показатели пациентов.

При проведении комплексного лечения в период обострения у пациентов подгруппы «б» было достигнуто более существенное улучшение, чем у пациентов подгруппы «а».

Так, интоксикационный синдром остался у 11 пациентов (24,4%) подгруппы «а» и 7 обследованных (17,1 %) подгруппы «б» с проявлениями потливости, недлительной периодической головной боли без четкой локализации. Респираторный синдром с появлением приступов затрудненного дыхания при физической нагрузке, смене метеоусловий продолжал беспокоить всех пациентов, однако, выраженность его стала меньше: кашель с отделением слизисто-гноющей мокроты продолжил беспокоить в подгруппе «а» 23 человека (51,1%), слизистой - у 22 (48,9%), в подгруппе «б» - у 19 больных (46,3%) отмечалась слизисто-гноющая мокрота, у 22 (53,7%) - слизистая. При этом у пациентов в подгруппах «а» и «б» количество отделяемой мокроты уменьшилось до 10-15 мл.

Одышка сохранялась у 31 пациента (68,8%) подгруппы «а» и у 23 обследованных (56,1%) подгруппы «б». Проявления астенического синдрома остались у 24 лиц (53,3%) подгруппы «а» и у 20 обследованных (48,8%) подгруппы «б».

Перед выпиской у пациентов обеих подгрупп «а» и «б» исчезли дистанционные свистящие хрипы, уменьшилась работа дыхания. При перкуссии продолжил иметь место коробочный перкуторный звук, при аускультации - выслушивалось жесткое дыхание, при форсированном выдохе появлялись сухие свистящие хрипы в небольшом количестве преимущественно в базальных отделах легких, единичные жужжащие хрипы, исчезающие при покашливании. Частота дыхательных движений грудной клетки пациентов подгруппы «а» уменьшилась до $17,3 \pm 1,2$ за 1 мин., подгруппы «б» – $16,9 \pm 1,4$ в 1 мин. Пульс больных подгруппы «а» снизился до $78,7 \pm 3,1$ уд. за 1 мин., подгруппы «б» – до $77,2 \pm 3,1$ уд. за 1 мин.

У пациентов с повышением АД головная боль различной локализации сохранялась у 10 (22,2%) человек, а головокружение - только у 1 исследованного (2,2 %) подгруппы «а», в подгруппе «б» - головная боль регистрировалась у 8 пациентов (19,5%). Фотопсии перестали беспокоить всех пациентов.

Данные суточного мониторинга АД у пациентов с АГ после лечения представлены в табл. 5.1.

Таблица 5.1 – Некоторые показатели суточного мониторинга больных исследованной подгруппы «б» после лечения, $M \pm m$

Показатель ДО лечения после	САД	ДАД	СрАД	ПАД	ЧСС	УП
Среднее	$\frac{141,5 \pm 6,2}{*}$ $\frac{124,6 \pm 4,7}{\#}$	$\frac{84,6 \pm 3,38}{75,0 \pm 4,2}$	$\frac{103,6 \pm 4,2}{98,3 \pm 3,9}$	$\frac{56,8 \pm 4,4}{49,1 \pm 4,3}$	$\frac{87,6 \pm 5,1}{78,5 \pm 3,1}$	$\frac{10027,4 \pm 21,5}{*}$ $\frac{10256,1 \pm 23,3}{*}$ #
Мах	$\frac{165,2 \pm 5,3}{*}$ $\frac{160,5 \pm 4,8}{*}$	$\frac{124,2 \pm 6,2}{*}$ $\frac{101,4 \pm 3,8}{*}$	$\frac{143,1 \pm 4,8}{*}$ $\frac{122,4 \pm 4,6}{\#}$	$\frac{92,3 \pm 3,7}{*}$ $\frac{77,1 \pm 3,7}{\#}$	$\frac{91,0 \pm 3,8}{*}$ $\frac{87,6 \pm 3,4}{*}$	$\frac{16260,0 \pm 67,8}{*}$ $\frac{14156,1 \pm 71,3}{*}$ #

Min	$\frac{109,2 \pm 4,2}{76,4 \pm 3,6^\#}$	$\frac{53,1 \pm 4,3}{50,6 \pm 4,7}$	$\frac{45,1 \pm 4,7^*}{63,1 \pm 3,8}$	$\frac{32,1 \pm 2,9}{*}$ $\frac{30,5 \pm 3,1}{*}$	$\frac{56,1 \pm 2,5}{56,1 \pm 3,9}$	$\frac{6837,2 \pm 23,4}{5526,3 \pm 27,4}$
CO	$\frac{14,4 \pm 0,6^*}{13,6 \pm 1,3}$	$\frac{18,1 \pm 0,3^*}{12,2 \pm 0,6}$	$\frac{15,7 \pm 0,4}{11,7 \pm 1,4}$	$\frac{12,3 \pm 0,5}{*}$ $\frac{6,6 \pm 1,0}{*}$	$\frac{7,6 \pm 0,3}{11,7 \pm 1,2}$	$\frac{3721,3 \pm 26,1^{* \#}}{4857,4 \pm 27,3}$
СИ, %	$\frac{8,8 \pm 1,3^*}{9,8 \pm 0,6^\#}$	$\frac{18,8 \pm 2,5^*}{9,9 \pm 0,7}$	$\frac{16,8 \pm 1,2^*}{9,7 \pm 0,4}$			
ИВ, %	$\frac{70,2 \pm 4,8^{* \#}}{39,6 \pm 2,7^{* \#}}$	$\frac{37,9 \pm 2,4^*}{44,5 \pm 3,2}$	$\frac{51,2 \pm 3,4^*}{43,4 \pm 3,7}$			
ИП, мм рт. ст.	$\frac{8,8 \pm 0,6^{* \#}}{2,6 \pm 0,2^{* \#}}$	$\frac{3,5 \pm 0,5^*}{4,7 \pm 0,4}$	$\frac{4,5 \pm 0,3^*}{3,3 \pm 0,2}$			
гипо-ИВ, %	$\frac{0,66 \pm 0,04}{*}$ $0,9 \pm 0,2^\#$	$\frac{5,83 \pm 0,5^*}{6,4 \pm 1,2}$	$\frac{1,5 \pm 0,05^*}{3,1 \pm 0,6}$			
гипо-ИП, мм. рт.ст.	$\frac{0,03 \pm 0,01}{0,27 \pm 0,02}$	$\frac{0,51 \pm 0,04}{*}$ $0,81 \pm 0,05^\#$	$\frac{0,17 \pm 0,02}{*}$ $0,37 \pm 0,03$			
ИН, мм. рт. ст.	$\frac{44,2 \pm 2,6^*}{20,1 \pm 1,1}$	$\frac{41,3 \pm 0,5^*}{32,7 \pm 2,2}$				
СН, мм. рт.ст./год.	$\frac{18,9 \pm 1,4^*}{8,4 \pm 0,9}$	$\frac{8,7 \pm 0,7^*}{3,2 \pm 0,2}$				

Примечания: 1. * – $p < 0,05$ при сравнении с практически здоровыми;

2. # - $p < 0,05$ при сравнении с подгруппой «а» для конкретного человека в плане более благоприятного прогноза фатальных сердечно-сосудистых событий.

Как видно из таблицы 5.1, у пациентов «б» подгруппы достигнуто существенное снижение САД, ДАД, СрАД и показателей нагрузки давлением. Средние суточные значения АД у пациентов «б» подгруппы при

повторном мониторинговании были несколько ниже, чем в подгруппе «а». При этом, в структуре суточных профилей была отмечена слабая положительная динамика: при исследовании суточного профиля АД было выявлено, что в подгруппе «а» преобладал тип «non dipper» - в 31 случаях (68,9%), в подгруппе «б» таких пациентов осталось 26 (63,4%) – на 3 пациента меньше. Тип "night picker» не изменил значения: у 8 (17,8 %) больных подгруппы «а» и также у 7 (17,1 %) лиц подгруппы «б». Тип «dipper» отмечен у 6 (14,6%) пациентов подгруппы «а» и у 8 (19,5%) – подгруппы «б». Изменение суточного индекса АД даже у небольшого количества пациентов – 3 из профиля «non dipper» (10,0%) в сторону «dipper» имеет большое значение для прогноза течения АГ у пациентов.

На фоне терапии базисными средствами, наряду с улучшением самочувствия, у 31 (68,9%) пациента подгруппы «а» при выписке из стационара были достигнуты менее значимые клинические, лабораторные и инструментальные результаты, чем у пациентов подгруппы «б» (табл. 5.2).

Таблица 5.2 – Уровень тревожности по шкале Спилбергера-Ханина у пациентов исследованных подгрупп (M+m)

Показатель	Показатель здоровых лиц	Исследуемые группы	
		Подгруппа «а»	Подгруппа «б»
До лечения	(n=36)	(n=45)	(n=41)
После лечения			
Реактивная тревожность	20,4±1,3	35,6±3,2*	35,7±3,4*
Личностная тревожность	38,7±1,2	31,2±1,3*	27,4±1,1 ^{*)}
		54,1±3,8*	54,2±3,2*
		50,7±2,5*	46,3±1,2 ^{*)}

Примечания:

- 1)* - $p < 0,05$ при сравнении с практически здоровыми лицами;
- 2)⁾ - $p < 0,05$ при сравнении между подгруппами «а» и «б»

Как видно из табл. 5.2, у пациентов обеих подгрупп сохранялись симптомы тревожности, хоть и уровень всех ее видов снизился: реактивной в

подгруппе «а» - в 1,14 раза, а в подгруппе «б» - в 1,3 раза, личностной - в 1,1 раза в подгруппе «а», и более значимо в подгруппе «б» - в 1,2 раза. При этом уровень реактивной тревожности остался выше нормы в 1,3 раза, а личностной - в 1,2 раза выше нормы. Сохраняющаяся повышенной тревожность у всех пациентов обеих подгрупп требовала дополнительного применения препаратов для лечения тревожно-депрессивного расстройства.

Аналогичные изменения наблюдались в подгруппе «а» и по данным шкалы депрессии Бека – см. табл. 5.3.

Таблица 5.3 – Уровень депрессии по шкале Бека у исследованных пациентов после дифференцированного лечения (M+m)

Показатель	Показатель здоровых лиц (n=36)	Исследуемые группы	
		Подгруппа «а» (n=45)	Подгруппа «б» (n=41)
<u>До лечения</u>			
После лечения			
Общий балл	9,4±0,4	13,8±1,1*	13,7±1,2*
		11,4±0,6*	11,3±0,5*

Примечания:

- 1.* - $p < 0,05$ при сравнении с практически здоровыми лицами;
- 2.) - $p < 0,05$ при сравнении между подгруппами.

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.

Тест с 6-минутной ходьбой выявил увеличение дистанции прохождения у пациентов подгруппы «а» к моменту выписки, в среднем, на 53,7 м (373,4±11,3 м) или на 16,6% от исходной, у пациентов подгруппы «б» - на 70,3 м (390,3±9,2 м) или на 22,0% от начальной.

При ЭКГ-исследовании дистрофические изменения миокарда сохранялись у прежнего числа пациентов, однако, экстрасистолические

нарушения ритма отмечались у 4 пациентов (8,9%) в подгруппе «а» и соответственно в подгруппе «б» – в 3 случаях (7,3%).

Срок лечения в стационаре пациентов подгруппы «а» составил $14,7 \pm 0,7$ дней, пациентов подгруппы «б» - $13,3 \pm 0,56$ дней, или, в среднем, на 1,4 дня меньше.

Результаты базисного лечения пациентов ХОБЛ, сочетанного с АГ, демонстрирует следующий клинический пример.

Больной Б., мужчина, 52 лет, находился в пульмонологическом отделении Донецкого клинического территориального объединения с 13.06.2019г. по 28.06.2019 г. (История болезни № 21253).

При поступлении в стационар жаловался на одышку при незначительной физической нагрузке и ходьбе, надсадный кашель с вязкой трудноотделимой мокротой серовато-зеленого цвета, повышение АД до 160/90 мм рт. ст., чуткий сон, тяжелые сновидения, разбитость по утрам, раздражительность, тревожность, постоянно подавленное настроение.

Кашляет в течение 5-6 лет, когда стали нарастать вышеуказанные жалобы, с отделением слизистой или слизисто-гнойной мокроты чаще по утрам и в течение дня. В течение последних 3-х лет появилась одышка при физических усилиях (вскапывание огорода дома, ношение привычных грузов). При обращении к врачу 3 года назад по поводу обострения после стационарного лечения был выставлен диагноз ХОБЛ клинической группы В, II стадии по GOLD, рекомендовано пользование фенотеролом в сочетании с ипратропием (препарат «Беродуал») при возникновении одышки, а также использование препарата тиотропия бромид (препарат «Спирива») в дозе 1 ингаляция (18 мкг) 1 раз в сутки через доставочное устройство. Использовал ингалятор «Беродуал» 2-3 раза в день. АГ наблюдается в течение последних 2-х лет, была выявлена при обращении к участковому терапевту по поводу ХОБЛ. После лабораторного обследования крови, мочи, осмотра окулиста, ЭКГ, Эхо-КГ, ультразвукового исследования крупных сосудов был выставлен диагноз: Гипертоническая болезнь (АГ), I стадия, I степень, риск

умеренный (объем талии 98 см, курильщик – индекс курения 28 пачко-лет), назначен амлодипин в дозе 10 мг 1 раз в день, АД при измерении удерживается на цифрах 135-145/85-95.

В течение последнего года появилась боязнь выходить из дома без ингалятора, плохое засыпание, частые пробуждения из-за эпизодов кашля, при перемене погоды - усиление одышки. Указанные симптомы усилились при появлении необходимости лечиться от АГ.

Ухудшение в течение последних 2-х дней, связывает с переохлаждением в виде усиления одышки, необходимости чаще (до 5-6 раз в день) пользоваться ингалятором, увеличения количества и гнойности выделяемой мокроты, слабости, потливости.

Из анамнеза: мать страдала ГБ. Курит с 15-летнего возраста по 1,5 пачки сигарет в день. Индекс курения 27,75 пачко-лет (37x15/20). Работает водителем маршрутного автобуса.

При объективном осмотре: состояние средней тяжести. Кожа повышенной потливости, горячая на ощупь. Температура тела 36,8°C. Грудная клетка цилиндрической формы, расположение ребер горизонтальное, при пальпации не болит, ригидна. Голосовое дрожание ослаблено с обеих сторон. При перкуссии над легкими определялся легочной звук с «коробочным» оттенком. При аускультации выслушивались везикулярное дыхание, над всей поверхностью легких – значительное количество рассеянных сухих свистящих хрипов, частота дыхательных движений – 22 в 1 минуту. Границы относительной сердечной тупости не смещены. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, артериальное давление – 160/90 мм рт. ст., пульс – 80 в минуту, полный, не напряжен. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Размеры печени по Курлову: 9-8-7. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Периферических отеков нет.

Анализ крови: гемоглобин – 141 г/л, эритроциты - $4,7 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты - $10,2 \times 10^9$ /л, палочкоядерные - 4%, сегментоядерные - 68%,

эозинофилы - 1%, моноциты - 5%, лимфоциты - 22%, тромбоциты - $279 \times 10^9/\text{л}$, скорость оседания эритроцитов - 16 мм/час. Общий белок - 69,0 г/л, альбумины - 56%, глобулины - 44%, альбумин/глобулиновый коэффициент - 1,27, глюкоза сыворотки крови натощак - 4,9 ммоль/л, билирубин общий - 13,6 мкмоль /л, непрямой - 11,2 мкмоль/л, прямой - 2,4 мкмоль/л. IgA-289,6 мг/дл, IgM-213,5 мг/дл, IgG-1538,2 мг/дл, CD3+-51%, CD4+-32,3%, CD8+-22%, CD4/CD8-1,46 у.е.; CD22+-18,2%; CD16+-21,9%, CD25+ - 27,3%, ЦИК_{общ}-208,2 у.е., NO_x сыворотки крови - 6,0 мкмоль/л, NO_x, MCV - 92,9 fL. Анализ мочи: удельный вес - 1021, белок (с пирогаллоловым красным) - 0,05, глюкозы - не обнаружена, эпителий плоский - 3-4 в поле зрения, эпителий переходный - не обнаружен, эпителий почечный - не обнаружен, лейкоциты - 2-3 в поле зрения, эритроциты - 0-1-2 в поле зрения - неизмененные, соли - не обнаружены. Анализ кала - яиц гельминтов не обнаружено.

Анализ мокроты: цвет - серо-зеленый, консистенция - вязкая, характер - гнойный, микроскопия - эпителий бронхов немного, местами метаплазированный, альвеолярные макрофаги - до 0-2 в поле зрения, лейкоциты - до целого поля зрения. При посеве мокроты отмечен рост *Str. viridans* в титре 1×10^4 , *Staf. aureus* в титре 1×10^3 . Показатели спирограммы: ФЖЕЛ - 91,5% должн. (4,17 л), ОФВ₁ - 60,2% должн. (2,20 л), ОФВ₁/ФЖЕЛ - 52,8%; МОС25-75% - 24,7%, МОС25% - 31,9%, МОС50% - 23,3%, МОС75% - 18,9%, что свидетельствовало о нарушении функции внешнего дыхания по обструктивному типу. Проба с бронхолитиком - отрицательная. SpO₂ - 91%. Электрокардиограмма: ритм синусовый, правильный, нормальное положение электрической оси сердца, частота сердечных сокращений - 76 в 1 мин. Нарушение процессов реполяризации в левом желудочке. Рентгенограмма органов грудной клетки - пневмосклероз. Фибробронхоскопическое исследование - слизистая оболочка бронхов гиперемирована, в просвете содержит небольшое количество вязкого гнойного секрета. Заключение: диффузный гнойный эндобронхит, санация.

Индекс курения – 27,75 пачко-лет. Тест с 6-минутной ходьбой - 298 м, шкала mMRC - 3 балла, САТ-тест 18 баллов. Показатель личностной тревожности по шкале Спилбергера-Ханина - 54 балла, реактивной тревожности - 38 баллов, депрессии по шкале Бека - 16 баллов.

Диагноз: ХОБЛ, II стадия, фаза инфекционного обострения. Очаговый пневмосклероз, ЛН II ст. Соп. диагноз: Гипертоническая болезнь (АГ), I стадии, I степени. Тревожно-депрессивный синдром.

Лечение: цефтриаксон по 1,0 г в/м (кожная проба отри.), дексаметазон в/в кап по 4 мг, лазолван в/в, ингаляции беклометазона 250 мкг 2 раза в сутки через небулайзер, амброксол 1т. 3 раза в сутки, ингаляции «Беродуала» по потребности, амлодипин 10 мг 2 раза в день.

После лечения у больного уменьшились проявления респираторного синдрома: уменьшилась одышка, стал редким кашель, мокрота стала слизистой, иногда слизисто-гноной, он продолжал пользоваться «Беродуалом» 1-3 раза в сутки, одышка беспокоила, при физической нагрузке – ходьба по лестнице, улучшилось засыпание, уменьшилась раздражительность. У больного отмечались следующие лабораторные и инструментальные показатели:

Общее состояние удовлетворительное. Температура тела 36,3°C. Грудная клетка цилиндрической формы, расположение ребер горизонтальное, при пальпации не болит, ригидна. Голосовое дрожание ослаблено с обеих сторон. При перкуссии над легкими определялся легочной перкуторный звук. При аускультации выслушивались везикулярное дыхание, над всей поверхностью легких - единичные сухие свистящие хрипы, частота дыхательных движений - 17 в 1 минуту. Границы относительной сердечной тупости не смещены. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, артериальное давление - 130/80 мм рт. ст., пульс - 76 в минуту, полный, не напряжен. Живот при пальпации мягкий, неболезненный. Размеры печени по Курлову: 9-8-7. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Периферических отеков нет.

Анализ крови: гемоглобин - 160 г/л, эритроциты - $5,4 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты - $6,4,9 \times 10^9$ /л, палочкоядерные - 3%, сегментоядерные - 66%, эозинофилы - 1%, моноциты - 3 %, лимфоциты - 27 %, тромбоциты - 241×10^9 /л, скорость оседания эритроцитов - 14 мм/час. Общий белок - 71,3 г/л, альбумины - 58%, глобулины - 42%, альбумин/глобулиновый коэффициент - 1,38, глюкоза сыворотки крови - 5,1 ммоль/л, билирубин общий - 16,1 мкмоль /л, непрямой - 13,4 мкмоль/л, прямой – 2,7 мкмоль/л. IgA-1,3 г/л, IgM-1,0 г/л, IgG-14,4 г/л, ЦИК общ-3,29 г/л, крупномолекулярные - 1,08 г/л, среднемолекулярные-1,42 г/л, мелкомолекулярные-0,79 г/л, NO_x сыворотки крови - 5,3 мкмоль/л, MCV - 91,2 fL. Анализ мочи: удельный вес - 1020, белок - не обнаружен, глюкоза – не обнаружена, эпителий плоский - 1-3 в поле зрения, лейкоциты - 3-7 в поле зрения, эритроциты - 1-2 в поле зрения. Анализ кала – яиц гельминтов не обнаружено.

Анализ мокроты: цвет - бело-серый, консистенция - вязкая, характер - слизисто-гнойный, микроскопия - эпителий бронхов немного, местами метаплазированный, альвеолярные макрофаги - до 4-5 в поле зрения, лейкоциты - 15-35 в поле зрения. Показатели спирограммы: 93% должн. (4,35 л), ОФВ_1 - 68% должн. (2,59 л), $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ}$ - 69,2%; $\text{МОС}_{25-75\%}$ - 45%, $\text{МОС}_{25\%}$ - 44%, $\text{МОС}_{50\%}$ - 47%, $\text{МОС}_{75\%}$ - 58 %, что свидетельствовало о нарушении функции внешнего дыхания по обструктивному типу. Проба с бронхолитиком отрицательная. SpO_2 - 92%. Электрокардиограмма: ритм синусовый, правильный, нормальное положение электрической оси сердца, частота сердечных сокращений - 72 в 1 мин. Нарушение процессов реполяризации в левом желудочке.

Тест с 6-минутной ходьбой - 334 м, шкала mMRC - 2 балл, САТ-тест - 12 баллов.

Показатель личностной тревожности по шкале Спилбергера-Ханина - 29 баллов, реактивной тревожности - 24 балл, депрессии по шкале Бека - 12 баллов.

Результаты сомнологического обследования – индекс апноэ/гипопноэ

(АHI) 5,8/ч., индекс апноэ (AI) 1,4/ч., индекс гипопноэ (HI) 4,9/ч., обструктивный АHI (оАHI) 1,3/ч., центральный АHI (цАHI) 4,1/ч., храп 1%, плато потока 1%, самое продолжительное апное 16с, средняя длительность апное 12 с; индекс десатурации 2,8/ч., минимальная сатурация 84%, средняя сатурация 91%, средняя ЧСС 68/мин, максимальная ЧСС 93/мин, минимальная ЧСС 55/мин, индекс пробуждений (AAI) 26,7/ч., RERA 0,7/ч., AAI с респираторными событиями (AAI resp) 2,4/ч., AAI без респираторных событий (AAI non resp) 24,4/ч. Индекс кардиального риска – 0,69. Сильные индикаторы риска: снижение вариабельности ЧСС. Умеренные индикаторы риска: сниженная вариабельность пульсовой волны. Высокая скорость распространения пульсовой волны.

Закл. диагноз: ХОБЛ, кл. группа В (GOLD II), фаза инфекционного обострения. Очаговый пневмосклероз, ЛН II ст. Соп. диагноз: ГБ I стадия, I степень, риск умеренный. Астенический синдром.

Приведенный клинический пример демонстрирует, что у больных с сочетанием ХОБЛ и АГ с тревожно-депрессивным расстройством, наряду с респираторными проявлениями, интоксикационным, гипертензивным, астеническим синдромами, отмечается тревожно-депрессивный синдром. При этом тревожно-депрессивный синдром у пациентов с ХОБЛ, коморбидной с АГ, выражен более значительно, чем у пациентов с ХОБЛ и АГ в отдельности. При применении комплексной терапии обострения ХОБЛ у больного достигнуто более значительное улучшение клинического состояния, чем у пациентов подгруппы «а», получавших только базисные средства лечения, но при выписке сохранялись признаки тревожно-депрессивного синдрома.

5.2 Влияние на состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты

Для оценки влияния комплексного лечения с дополнением препаратом L-аргинина на состояние системы «перекисное окисление липидов-

антиоксидантная защита» у исследованных пациентов ХОБЛ и гипертонической болезнью с тревожно-депрессивным синдромом в сыворотке крови были изучены содержание малонового диальдегида (МДА), диеновых конъюгат (ДК), а также церулоплазмина (ЦП).

После курса комплексной терапии с дополнением препаратом L-аргинина уровень ДК у пациентов подгруппы «б» снизился до верхней границы референтной нормы. У пациентов подгруппы «а» значения ДК после терапии только базисными средствами значения ДК остались выше, чем в подгруппе «б», в 1,4 раза ($p < 0,05$) и выше, чем условная норма, в 1,5 раза ($p < 0,001$).

Таблица 5.4 – Содержание показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в крови исследованных пациентов на фоне дифференцированной терапии ($M \pm m$)

Показатель	Здоровые лица (n=36)	Подгруппа «а» (n=45)	Подгруппа «б» (n=41)
ДК, ммоль/л	14,56±0,21	27,83±2,95*	27,83±2,95*
		22,36±1,15* ^Δ	16,54±1,82** ^Δ
МДА, ммоль/л	6,24±0,42	11,23±1,18*	11,23±1,18*
		8,12±0,43* ^Δ	6,82±0,53** ^Δ
ЦП, ммоль/л	1,82±0,16	2,07±0,18*	2,07±0,18*
		2,04±0,26*	1,87±0,12* ^Δ

Примечания:

- 1) * - $p < 0,05$ при сравнении показателей с практически здоровыми лицами;
- 2) ** – $p < 0,05$ при сравнении показателей между подгруппами
- 3) ^Δ – $p < 0,05$ при сравнении показателей до и после лечения

Концентрация МДА у пациентов подгруппы «б» под влиянием комплексной терапии обострения снизилась до значений референтной нормы,

а у пациентов подгруппы «а» осталась выше, чем в подгруппе «б» в 1,2 раза ($p < 0,05$) и выше, чем у практически здоровых лиц, в 1,3 раза ($p < 0,05$).

На этом фоне значения ЦП в сыворотке крови пациентов подгруппы «б» снизились до условной нормы, а в подгруппе «а» остались выше, чем в норме, в 1,1 раза, отражая напряжение антиоксидантной системы на фоне сохраняющегося прооксидантного состояния.

Концентрация ЦП у пациентов подгрупп «а» и «б» до начала терапии отрицательно коррелировала в уровнем МДА у этих пациентов, соответственно ($r = -0,431$, $p < 0,05$) и ($r = -0,448$, $p < 0,05$). У этих же пациентов значения МДА в сыворотке крови в начале наблюдения положительно коррелировали с показателем тревожности по шкале Бека, образуя слабую положительную корреляционную связь, соответственно ($r = +0,315$, $p < 0,05$) и ($r = +0,337$, $p < 0,05$), что указывало на зависимость между выраженностью оксидативного стресса у коморбидных пациентов и уровнем тревожности у них.

После лечения у пациентов подгруппы «а» сохранялась слабой корреляционная связь между МДА и уровнем тревожности по шкале Бека ($r = +0,304$, $p < 0,05$) и несколько ослабела корреляция между МДА в сыворотке крови и ОФВ1 ($r = -0,423$, $p < 0,05$), а в подгруппе «б» исчезла, подтверждая эффективность проведенного курса комплексной терапии в устранении влияния оксидативного стресса на состояние бронхиальной проходимости у больных ХОБЛ, сочетанной с АГ и тревожно-депрессивным расстройством. У пациентов подгруппы «б» корреляционная связь между уровнем МДА и показателем депрессии по шкале Бека исчезла. Корреляционная зависимость между показателем МДА и уровнем ЦП у пациентов подгруппы «а» несколько ослабела ($r = -0,312$, $p < 0,05$), а у больных подгруппы «б» - изменила знак, оставшись слабой положительной ($r = +0,381$, $p < 0,05$), может указывать на связь активности антиоксидантной защиты с уровнем прооксидантных влияний.

Таким образом, у пациентов с ХОБЛ в сочетании с АГ и тревожно-

депрессивным расстройством, на фоне проведения комплексного лечения был получен более эффективный результат с нормализацией показателей системы «перекисное окисление липидов - антиоксидантная защита». Динамика направленности корреляционных связей на фоне проведенной терапии свидетельствовали о более эффективном влиянии терапии с дополнением препаратом L-аргинина на устранение системного оксидантного стресса и выраженность тревожно-депрессивного синдрома у пациентов с указанной коморбидностью. Устранение прооксидантных влияний и снижение активности тревожно-депрессивного синдрома способствовали устранению зависимости бронхиальной проходимости от активности оксидантного стресса у пациентов, получивших комплексное лечение.

5.3 Влияние на показатели оксида азота и его метаболитов

Для достижения цели исследования в сыворотке крови всех обследованных лиц были определены уровни содержания конечных метаболитов оксида азота (NO_x) – см. табл.5.5.

Таблица 5.5 – Динамика NO_x в сыворотке крови исследованных пациентов под влиянием базисных средств (M±m)

Показатель до лечения / после лечения	Здоровые лица (n=36)	Подгруппа «а» (n=45)	Подгруппа«б» (n=45)
NO _x , мкмоль/л:	4,37±0,2	5,3±0,4*	5,3±0,3*
		4,8±0,2**	<u>4,3±0,1</u> **

Примечания:

1. * – p<0,05 при сравнении с практически здоровыми лицами;
2. ** – p<0,05 при сравнении показателей до и после лечения;
3. – p<0,05 при сравнении показателей между группами пациентов.

Содержание NO_x в сыворотке крови пациентов из подгруппы «б» после проведенного лечения с дополнением базисных средств препаратом L-

аргинина снизилось в 1,2 раза от исходного, стало ниже, чем в подгруппе «а», в 1,12 раза и достигло контрольных цифр ($p < 0,05$).

Между показателем NO_x и МДА в сыворотке крови у пациентов подгрупп «а» и «б» до лечения определялась позитивная корреляционная связь средней силы: соответственно ($r = +0,563$, $p < 0,05$) и ($r = +0,549$, $p < 0,05$), которая, ослабнув, сохранялась после курса терапии обострения в подгруппе «а» ($r = +0,482$, $p < 0,05$) и исчезала в подгруппе «б» ($r = +0,118$, $p < 0,05$). Этот факт может указывать на нормализацию продукции и метаболизма NO у больных, получавших комплексное лечение. Корреляционная зависимость между концентрацией NO_x в сыворотке крови и уровнем депрессии по шкале Бека у больных подгрупп «а» и «б» была позитивной до лечения, и после лечения не изменяла своей силы и направленности в подгруппе «а» ($r = +0,329$, $p < 0,05$) и становилась слабой отрицательной в подгруппе «б» ($r = -0,301$, $p < 0,05$), что может объясняться разрывом влияния повышенной концентрации NO_x на уровень тревожности у пациентов. Однако, ее существование свидетельствует о необходимости дополнительного воздействия на психоэмоциональное состояние больных.

Таким образом, у пациентов с коморбидностью ХОБЛ и АГ с тревожно-депрессивным расстройством, комплексная терапия с дополнением препаратом L-аргинина базисных средств лечения способствовала нормализации содержания NO_x . Динамика корреляционных связей между NO_x и показателями ПОЛ в сыворотке крови пациентов с коморбидностью ХОБЛ, АГ и тревожно-депрессивного расстройства подтверждает эффективность проведенной терапии, а изменение направленности корреляционной связи между концентрацией NO_x в сыворотке крови пациентов NO_x с показателем депрессии по шкале Бека - недостаточную эффективность комплексного лечения в устранении тревожно-депрессивного расстройства.

5.4 Влияние на показатели клеточного и гуморального иммунитета

Для оценки эффективности комплексного лечения у всех пациентов подгрупп «а» и «б» были определены показатели, характеризующие состояние клеточного и гуморального иммунитета.

Как видно из таблицы 5.6, у исследованных подгруппы «б» к концу курса терапии обострения уровень CD3+-лимфоцитов увеличился относительно исходного в 1,3 раза ($p < 0,05$), был выше, чем аналогичный в подгруппе «а», в 1,12 раза, однако, осталось достоверно ниже нормы в 1,1 раза.

Таблица 5.6 – Субпопуляционный состав лимфоцитов у пациентов исследованных подгрупп на фоне дифференцированной терапии

Показатель до лечения / после лечения	Практически здоровые лица (n=36)	Подгруппа «а» (n=45)	Подгруппа «б» (n=41)
CD3 ⁺ , %	73,25±1,46	52,14±1,66*	52,13±1,64*
		59,36±2,28	66,32±2,18*
CD4 ⁺ , %	41,68±1,56	30,59±1,17*	30,59±1,17*
		34,57±1,76	38,74±1,29
CD8 ⁺ , %	24,37±1,36	22,56±1,31*	22,56±1,31*
		23,85±1,76	23,91±1,48
CD4/CD8	1,71±0,22	1,36±0,17* Δ**	1,36±0,17* Δ**
		1,45±0,18* **	1,62±0,11**
CD16 ⁺ , %	6,64 ± 0,53	22,73±2,72*	22,73±2,72*
		18,28±0,93	13,64±0,76
CD25 ⁺ , %	42,10±1,12	24,36±1,18*	24,36±1,18*
		27,63±2,04	33,52±1,67

CD22 ⁺ , %	16,31±1,51	18,2±1,33	18,2±1,33
		17,84±1,35	17,03±1,12

Примечания:

1. * – $p < 0,05$ при сравнении с практически здоровыми лицами;
2. ** – $p < 0,05$ при сравнении показателей между подгруппами пациентов;
3. ___ $p < 0,05$ при сравнении показателей до и после лечения

Содержание CD4⁺-клеток у пациентов подгруппы «б» к выписке возросло в 1,3 раза ($p < 0,01$) от исходного, стало выше, чем в подгруппе «а», в 1,12 раза, однако, осталось ниже, чем у практически здоровых, в 1,07 раза ($p < 0,05$).

Показатель CD8⁺-лимфоцитов у пациентов подгруппы «б», так же, как и в подгруппе «а», подвергся незначительной динамике, увеличившись на 5,9 % от исходного. Однако, иммунорегуляторный индекс (CD4/CD8) у пациентов возрос в 1,2 раза ($p < 0,05$) от исходного за счет позитивной динамики лимфоцитов с фенотипом CD4⁺.

Пул лимфоцитов с фенотипом CD16⁺ у пациентов подгруппы «б» снизился в 1,7 раза ($p < 0,01$), стал ниже, чем в подгруппе «а», в 1,3 раза, однако, остался выше, чем в норме, в 2,1 раза ($p < 0,01$). Недостаточно подавленное системное воспаление, очевидно, требует дополнительного участия натуральных киллеров в иммунном ответе у пациентов.

Значения CD25⁺-клеток у пациентов подгруппы «б» возросли к выписке в 1,4 раза ($p < 0,001$), выявились выше, чем в подгруппе «а», в 1,2 раза ($p < 0,05$), однако, остались ниже, чем у практически здоровых лиц, в 1,3 раза ($p < 0,05$).

Показатель CD22⁺-лимфоцитов в подгруппах «б» и «а» претерпевал незначительные колебания в процессе лечения, оставаясь в пределах значений референтной нормы, что, очевидно, может быть связано с

неаллергическим характером системного воспаления, с одной стороны, или с истощением пула этих клеток в связи с длительным хроническим системным воспалением - с другой.

Количество CD3+-лимфоцитов до лечения образовывало негативную корреляционную связь с уровнем NO_x в крови пациентов подгрупп «а» и «б», соответственно: ($r=-0,647$, $p<0,05$) и ($r=-0,653$, $p<0,05$) которая несколько ослабевала у пациентов подгруппы «а» ($r=-0,553$, $p<0,05$) после курса терапии и становилась слабой в подгруппе «б», демонстрируя снижение зависимости изменений количества иммунокомпетентных клеток от выраженности нитрозивного стресса. Негативная корреляционная связь в начале наблюдения между соотношением CD4/CD8 с уровнем NO_x в крови у пациентов подгрупп «а» и «б», соответственно: ($r=-0,569$, $p<0,05$) и ($r=-0,574$, $p<0,05$), несколько ослабевала в подгруппе «а» ($r=-0,428$, $p<0,05$) перед выпиской и исчезала у пациентов подгруппы «б». У пациентов подгрупп «а» и «б» корреляционные зависимости средней силы с начальным уровнем МДА в сыворотке крови и уровнем CD3+-лимфоцитов, соответственно: ($r=-0,571$, $p<0,05$) и ($r=-0,563$, $p<0,05$), ослабевала после курса терапии обострения в подгруппе «а» ($r=-0,343$, $p<0,05$) и исчезала в подгруппе «б».

Таким образом, комплексное лечение с включением препарата L-аргинина при обострении ХОБЛ, сочетанной с АГ и тревожно-депрессивным расстройством, способствовало более эффективному улучшению показателей клеточного иммунитета: увеличению общей субпопуляции иммунокомпетентных клеток и увеличению Т-лимфоцитов-хелперов, повышению иммунорегуляторного индекса у пациентов с уменьшением количества натуральных киллеров на фоне снижения активности основных клеток, участвующих в иммунном ответе, с уменьшением показателя CD25+.

С проведением комплексного лечения показатели гуморального иммунитета у пациентов подгруппы «б» (табл. 5.7) подверглись более значительной положительной динамике. Концентрация IgA в крови к концу курса терапии в подгруппе «б» снизилась в 1,3 раза от исходных значений,

стала ниже, чем в подгруппе «а», в 1,11 раза и перед выпиской достигла верхних границ референтной нормы.

Таблица 5.7 – Динамика показателей гуморального иммунитета у исследованных пациентов на фоне дифференцированного лечения

Показатель	Практически здоровые лица (n=36)	Подгруппа «а» (n=45)	Подгруппа «б» (n=41)
IgA, мг/дл	223,7±14,6	298,5±13,2*	297,5±11,7*
		254,7±12,1*	229,3±11,2**
IgM, мг/дл	172,1±15,9	178,4±16,2	177,6±14,9
		171,3±14,5	172,9±14,5
IgG, мг/дл	1201,3±22,4	1392,3±25,8*	1391,7±23,9*
		1327,1±19,2*	1274,1±12,3* **
IgE, МЕ/мл	85,7±6,4	92,4±6,6	92,6±6,8
		87,4±9,3	86,2±8,4
ЦИК, у.е.	106,0±15,6	210,5±16,2	209,8±16,4*
		178,2±15,8	137,5±9,7* **

Примечания:

- * – $p < 0,05$ при сравнении с практически здоровыми лицами;
- ** – $p < 0,05$ при сравнении показателей между подгруппами пациентов;
- ___ $p < 0,05$ при сравнении показателей до и после лечения

Концентрация IgM в крови у пациентов подгрупп «а» и «б» не отличалась от таковой у практически здоровых лиц, и после лечения обострения ХОБЛ у пациентов этих подгрупп показатель IgM остался без существенной динамики.

Величина IgG у пациентов подгруппы «б» концентрация к выписке достоверно снизилась в 1,06 раза, стала ниже, чем в подгруппе «а», и

достигла верхней границы таковой практически здоровых лиц.

Ни в начале, ни в конце указанного периода лечения существенной динамики IgE у пациентов всех исследованных подгрупп отмечено не было.

Уровень ЦИК у пациентов подгруппы «б» после курса комплексного лечения стал в 1,5 раза ($p < 0,001$) ниже исходного, превышал аналогичный в подгруппе «а» в 1,3 раза ($p < 0,05$), а после курса терапии обострения снизился в 1,2 раза ($p < 0,05$), и остался выше нормы в 1,3 раза ($p < 0,001$).

Исходный уровень ЦИК у пациентов подгрупп «а» и «б» позитивно коррелировал с показателем тревожности по шкале Бека, образуя сильную корреляционную связь, соответственно ($r = +0,762$, $p < 0,05$) и ($r = +0,759$, $p < 0,05$), а после курса лечения обострения ХОБЛ эта связь несколько ослабла в подгруппе «а» ($r = +0,538$, $p < 0,05$) и стала слабой в подгруппе «б».

Таким образом, комплексное лечение способствовало нормализации показателя IgA в крови пациентов подгруппы «б», достоверному снижению, по сравнению с пациентами подгруппы «а», уровня IgG и более интенсивному снижению уровня ЦИК у пациентов ХОБЛ, сочетанной с АГ и тревожно-депрессивным расстройством, снижая уровень иммунокомплексной составляющей системного воспаления при такой коморбидности.

5.5 Влияние на состояние фагоцитарной активности моноцитов

При изучении показателей фагоцитарной активности моноцитов на фоне комплексной терапии у пациентов подгруппы «б» были отмечены более значимые результаты по сравнению с пациентами подгруппы «а» (табл. 5.8).

У пациентов подгруппы «б» ФЧ увеличилось от исходного в 1,3 раза ($p < 0,05$), стало выше, чем в подгруппе «а» в 1,13 раза, но осталось ниже значений референтной нормы в 1,11 раза ($p < 0,05$).

Таблица 5.8 – Динамика функционального состояния моноцитов у исследованных пациентов на фоне дифференцированной терапии ($M \pm m$)

Показатель до/ после лечения	Показатель здоровых лиц (n=36)	Исследованные пациенты	
		Подгруппа «а» (n=45)	Подгруппа «б» (n=41)
ФЧ	3,30±0,18	2,32±0,12*	2,32±0,12*
		2,64±0,09*	2,97±0,07*)
ФИ, %	28,60±1,60	19,30±2,30*)	19,30±2,30*)
		23,81±0,27*)	25,29±0,35')

Примечания:

1. * – $p < 0,05$ при сравнении со здоровыми лицами;
2. ') – $p < 0,05$ при сравнении показателей между группами;
3. __ – $p < 0,05$ при сравнении показателей до и после лечения

ФИ у пациентов подгруппы «б» к выписке возрос в 1,3 раза от начального, стал больше, чем в подгруппе «а», в 1,06 раза, однако остался ниже референтной нормы, в 1,13 раза ($p < 0,05$).

Таким образом, комплексное лечение пациентов ХОБЛ, сочетанной с АГ и тревожно-депрессивным расстройством, способствовало более эффективному воздействию на улучшение фагоцитарной активности моноцитов, чем только базисные средства.

Таким образом, комплексное лечение с дополнением базисных средств лечения обострения ХОБЛ, сочетанной с АГ и тревожно-депрессивным расстройством препаратом L-аргинина более эффективно способствовало уменьшению проявлений оксидативного и нитрозивного стресса, вторичной иммунной недостаточности с увеличением количества иммунокомпетентных клеток и иммунорегуляторного индекса, активизации фагоцитарной активности моноцитов. Однако, полного восстановления указанных показателей у пациентов подгруппы «б» не отмечалось. При этом между

значительным количеством показателей, определяющих звенья патогенеза указанной коморбидности, и между этими показателями и клиническими характеристиками ХОБЛ в сочетании с АГ и тревожно-депрессивным расстройством оставались корреляционные зависимости, что служило предпосылкой для продолжения лечения с назначением препаратов, обладающих седативным действием.

ГЛАВА 6

**КЛИНИЧЕСКАЯ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ
РЕАБИЛИТАЦИОННОГО ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ
ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ, СОЧЕТАННОЙ С
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ТРЕВОЖНО-
ДЕПРЕССИВНЫМ РАССТРОЙСТВОМ****6.1 Влияние на клинические показатели пациентов ХОБЛ,
сочетанной с АГ и тревожно-депрессивным расстройством**

Для изучения эффективности комплексного лечения пациенты с ХОБЛ, сочетанной с артериальной гипертензией и тревожно-депрессивным расстройством, наблюдались на амбулаторном этапе после выписки из стационара. С учетом сохраняющегося тревожно-депрессивного расстройства у пациентов, которое негативно влияло на клинические и патогенетические показатели, на амбулаторном этапе больным ХОБЛ, сочетанной с артериальной гипертензией и тревожно-депрессивным расстройством, назначался препарат глицин в фармакопейно допустимой дозе и режиме.

При проведении амбулаторного лечения препаратом глицином у пациентов подгруппы «б» в сравнении с подгруппой «а» были достигнуты следующие результаты, соответственно: по шкале mMRC - $1,4 \pm 0,3$ баллов и $1,9 \pm 0,5$ баллов, по САТ-тесту соответственно: $12,3 \pm 0,7$ и $15,8 \pm 0,9$ баллов. Дистанция в тесте с 6-минутной ходьбой у пациентов подгруппы «б» равнялась $429,1 \pm 11,3$ м, или, в среднем, на 49 м (12,9%) больше от исходной при выписке, а в подгруппе «а» - $392,2 \pm 13,6$ м или, в среднем, на 19 м (5,1%) больше таковой при выписке.

Респираторный синдром сохранялся в виде приступов затрудненного дыхания при физической нагрузке, смене метеоусловий, продолжал беспокоить всех пациентов, однако, выраженность его стала меньше: кашель

стал менее интенсивным (пациенты делали до 3-4 кашлевых толчков) для откашливания, уменьшилось количество отделяемой мокроты до 5-10 мл/сутки в обеих подгруппах. Пациентов обеих подгрупп периодически беспокоила головная боль, чаще при смене метеоусловий с одинаковой частотой в подгруппах «б» и «а», соответственно у 18 (43,9%) и у 20 (44,4%) человек, однако, эмоциональная окраска головной боли была более выраженной у пациентов подгруппы «а».

Во время осмотра в амбулаторных условиях при пальпации грудная клетка у всех пациентов была ригидной, при перкуссии отмечался коробочный перкуторный звук, при аускультации – выслушивалось жесткое дыхание, при форсированном выдохе аускультировались сухие свистящие хрипы в небольшом количестве преимущественно в подлопаточных отделах легких, единичные жужжащие хрипы, исчезающие при покашливании. Частота дыхательных движений грудной клетки пациентов подгруппы «а» составляла $16,7 \pm 1,1$ за 1 мин., подгруппы «б» - $16,2 \pm 0,9$ в 1 мин. Пульс пациентов подгруппы «а» равнялся $76,2 \pm 3,4$ уд. за 1 мин., подгруппы «б» - $75,3 \pm 2,8$ уд. за 1 мин. Офисное систолическое АД у пациентов подгруппы «б» составляло $125,3 \pm 9,8$ мм рт.ст., диастолическое - $76,2 \pm 5,9$ мм рт. ст., а у пациентов подгруппы «а» - $131,3 \pm 11,2$ мм рт. ст. и $82,4 \pm 7,6$ мм рт.ст. (см. табл. 6.1).

Как видно из табл. 6.1, все показатели у пациентов подгруппы «б» имели тенденцию к улучшению: снизились цифры систолического и диастолического АД, отмечена положительная динамика суточного индекса АД: еще 3 пациента из категории “non dipper” перешли в категорию “dipper”, при этом в категории “dipper” стало 10 человек (24,4%), т.е. количество пациентов с таким суточным профилем АД увеличилось за время наблюдения в 2 раза. Из категории “night picker” 1 пациент перешел в категорию “non dipper”, и пациентов в категории “night picker” осталось 6 (14,6%). В категории “non dipper” осталось 25 человек (61%), т.е. их количество уменьшилось в 1,2 раза. Такая динамика суточного индекса АД у

пациентов подгруппы «б» подчеркивает эффективность проведенной комплексной терапии. В подгруппе «а» суточные профили АД у пациентов остались без изменений.

Таблица 6.1 – Некоторые показатели суточного мониторинга пациентов исследованной подгруппы «б» после лечения, $M \pm m$

Показатель до / после лечения	САД	ДАД	СрАД	ПАД	ЧСС	УП
Среднее	124,6±4,7 [#]	75,0±4,2	98,3±3,9	49,1±4,3	78,5±3,1	10256,1±23,3 ^{*#}
	123,7±4,9	73,2±3,8	98,2±2,8	0,2±3,6	72,4±2,9	9856,3±24,3
Max	160,5±4,8 [*]	101,4±3,8 [*]	122,4±4,6 [#]	76,1±3,7 [#]	87,6±3,4	14156,1±71,3 ^{*#}
	143,3±4,9 [*]	96,8±3,4 [*]	120,6±4,8 [#]	77,1±3,7 [#]	78,4±3,6	12253,2±47,6 ^{*#}
Min	76,4±3,6 [#]	50,6±4,7	63,1±3,8	30,5±3,1	56,1±3,9	5526,3±27,4
	62,7±3,8	47,9±3,2	54,6±2,7	27,9±2,5	54,4±3,1	5437,2±22,6
СО	13,6±1,3	12,2±0,6	11,7±1,4	6,6±1,0	11,7±1,2	4857,4±7,3
	12,9±1,1	11,5±0,4	11,3±0,8	5,7±0,6	10,8±0,7	4486,2±22,1
СИ, %	9,8±0,6 [#]	9,9±0,7	9,7±0,4			
	9,9±0,7 [#]	10,1±0,9	9,9±0,7			
ИВ, %	39,6±2,7 ^{*#}	44,5±3,2	43,4±3,7			
	35,7±3,2 ^{#+}	40,2±2,9	38,1±2,6			
ИП, мм рт. ст.	8,8±0,6 ^{*#}	3,5±0,5 [*]	4,5±0,3 [*]			
	4,6±0,2 [#]	3,4±0,4 [#]	3,3±0,2			
гипо-ИВ, %	0,9±0,2 [#]	6,4±1,2	3,1±0,6			
	0,7±0,3	6,5±0,8	3,6±0,8			
гипо-ИП, мм.рт. ст.	0,27±0,02	0,81±0,05 [#]	0,37±0,03			
	0,34±0,04 [#]	0,89±0,06 [#]	0,55±0,06			

ИН,	20,1±1,1	32,7±2,2				
мм.рт.ст.	18,3±0,9 [#]	30,5±2,9				
СН, мм.	8,4±0,9	3,2±0,2				
рт.ст./год	6,9±1,1*	2,7±0,4*				

Примечания: 1. * - $p < 0,05$ при сравнении с практически здоровыми;

2. [#] - $p < 0,05$ при сравнении с подгруппой «а».

Спирометрическое исследование пациентов подгрупп «б» и «а» выявляло незначительную положительную динамику основных показателей, характеризующих бронхиальную проходимость (табл. 6.2).

Таблица 6.2 – Показатели спирограммы у пациентов с ХОБЛ исследованных подгрупп на фоне лечения ($M \pm m$)

Показатель	Подгруппы пациентов	
	Подгруппа «а» (n=45)	Подгруппа «б» (n=41)
ЖЕЛ (л)	3,5±0,4	3,7±0,3
% к должн.	62,8±3,4	63,9±3,7
ОФВ ₁ , л/с	2,4±0,3	2,6±0,4
% к должн.	54,6±3,2	56,2±3,1
ФЖЕЛ	3,5±0,5	3,8±0,4
	62,3±3,1	64,1±2,9
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	68,6±3,1	68,4±3,2
ПСВ	2,3±0,4	2,6±0,3
МОС ₂₅	54,7±3,2	55,9±3,7
МОС ₅₀	53,8±3,2	54,9±3,4
МОС ₇₅	37,4±2,9	39,1±2,6

Примечание. $p > 0,05$ при сравнении показателей между группами пациентов

Наиболее отчетливые изменения были отмечены у пациентов подгруппы «б» по показателям уровня тревожности (табл. 6.3) и депрессии (табл. 6.4). У пациентов подгруппы «б» показатели личной и реактивной тревожности продолжали снижаться и достигли значений здоровых лиц. В то же время, в подгруппе «а» уровень реактивной тревожности остался выше, чем в подгруппе «б», в 1,25 раза ($p<0,05$) и выше нормы в 1,3 раза ($p<0,05$), что связано с седативным действием дополнительно включенного в терапию препарата глицина [98].

Таблица 6.3 – Уровень тревожности по шкале Спилбергера-Ханина у пациентов исследованных подгрупп (M+m)

Показатель До лечения / После лечения	Показатель здоровых лиц (n=36)	Исследуемые группы	
		Подгруппа «а» (n=45)	Подгруппа «б» (n=41)
Реактивная тревожность	20,4±1,3	31,2±2,3*	27,4±1,1*
		26,4±2,7*	21,1±1,3 ¹⁾
Личностная тревожность	38,7±1,2	50,7±2,5*	46,3±2,2*
		44,8±2,2*	39,1±2,4 ¹⁾

Примечание:

- 1)* - $p<0,05$ при сравнении с практически здоровыми лицами;
- 2)¹⁾ - $p<0,05$ при сравнении между подгруппами «а» и «б»

Показатель личностной тревожности у пациентов, которые не принимали глицин, был выше, чем в подгруппе «б», в 1,15 раза ($p<0,05$) и выше, чем в норме, в 1,16 раза.

По шкале депрессии (табл. 6.4) у пациентов подгруппы «б» была также достигнута нормализация, 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 ($p<0,05$).

Таблица 6.4 – Уровень депрессии по шкале Бека у исследованных пациентов после дифференцированного лечения (M+m)

Показатель До лечения / После лечения	Показатель здоровых лиц (n=36)	Исследуемые подгруппы	
		Подгруппа «а» (n=45)	Подгруппа «б» (n=41)
Общий балл	9,4±0,4	11,4±0,6*	11,3±0,5
		11,1±0,7*	9,6±0,6 ¹⁾

Примечание:

- 1.* - $p < 0,05$ при сравнении с практически здоровыми лицами;
- 2.) - $p < 0,05$ при сравнении между подгруппами

В анализах крови количество лейкоцитов исследованных подгрупп пациентов «а» и «б» существенной разницы отмечено не было, соответственно: $(6,2 \pm 0,7) \times 10^9/\text{л}$ и $(6,2 \pm 0,7) \times 10^9/\text{л}$. При исследовании мокроты у пациентов подгруппы «а» и «б» ее характер был слизисто-гнойным соответственно у 26 (57,8%) и 21 (51,2%) пациентов, а лейкоцитов при микроскопическом исследовании мокроты соответственно: $28,2 \pm 2,7$ клеток и $19,2 \pm 2,1$ клеток в поле зрения при исследовании в 25 полях зрения.

Таким образом, у пациентов подгруппы «б», получавших комплексное лечение на стационарном и амбулаторном этапах, была отмечена нормализация офисного АД, увеличение количества пациентов с профилем АД “dipper” 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 или на 12,9%.

6.2. Влияние амбулаторного лечения с добавлением глицина на состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты

Через 1 мес. после выписки на фоне проведения терапии с дополнительным применением глицина у пациентов подгруппы «б» показатель ДК удерживался на верхней границе нормы с тенденцией к снижению (табл. 6.5).

В то же время, у пациентов подгруппы «а» уровень ДК незначительно повысился, достоверно превышая норму в 1,62 раза ($p < 0,05$) и таковой в подгруппе «б» - в 1,45 раза ($p < 0,05$).

Таблица 6.5 – Содержание показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в крови исследованных пациентов на фоне дифференцированной терапии ($M \pm m$)

Показатель При выписке / через 1 мес.	Здоровые лица (n=36)	Подгруппа «а» (n=45)	Подгруппа «б» (n=41)
ДК, ммоль/л	14,56±0,21	22,36±1,15* 23,65±2,24*	16,54±1,82** 16,29±1,47**
МДА, ммоль/л	6,24±0,42	8,12±0,43* 8,93±0,63	6,82±0,53** 6,47±0,44**
ЦП, ммоль/л	1,82±0,16	2,04±0,26 1,97±0,23	1,87±0,12 1,93±0,16

Примечания:

- 1) * - $p < 0,05$ при сравнении показателей с практически здоровыми лицами;
- 2) ** – $p < 0,05$ при сравнении показателей между подгруппами
- 3) Δ – $p < 0,05$ при сравнении показателей до и после лечения

Аналогичная динамика наблюдалась и в отношении МДА: у пациентов подгруппы «б» его показатель несколько снизился, оставаясь в пределах референтной нормы, а в подгруппе «а» остался выше, чем у практически здоровых в 1,43 раза ($p < 0,05$) и по сравнению с подгруппой «б» - в 1,38 раза ($p < 0,05$).

При этом значения ЦП в сыворотке крови пациентов подгруппы «б» несколько повысились, оставаясь равными норме, а в подгруппе «а» незначительно снизились, существенно не отличаясь от таковых в подгруппе «б». Такую динамику показателей системы «ПОЛ-АОЗ» в подгруппе «б» можно объяснить действием дополнительного лечения препаратом глицина, который имеет способность к антиоксидантному действию. Показатели системы «ПОЛ-АОЗ» в подгруппе «а» свидетельствовали о прооксидантном статусе, который может сохранять состояние неполной клинической ремиссии и угрозу обострения ХОБЛ у пациентов с АГ и тревожно-депрессивным синдромом.

При выписке у пациентов подгруппы «а» имела место слабая корреляционная связь между МДА и уровнем тревожности по шкале Бека ($r = +0,304$, $p < 0,05$) и несколько ослабела корреляция между МДА в сыворотке крови и ОФВ1 ($r = -0,423$, $p < 0,05$), при этом указанные корреляционные зависимости у лиц подгруппы «б» не прослеживались. Через 1 месяц наблюдения корреляционные зависимости у пациентов подгруппы «а» существенно не изменялись, соответственно: ($r = +0,311$, $p < 0,05$) и ($r = -0,429$, $p < 0,05$), однако, продолжали отсутствовать в подгруппе «б», что указывает на позитивный эффект дополнительного лечения тревожно-депрессивного расстройства препаратом глицина.

Исходная корреляционная зависимость между показателем МДА и уровнем ЦП у пациентов подгруппы «а» ($r = -0,312$, $p < 0,05$) несколько ослабела до ($r = -0,309$, $p < 0,05$), а у пациентов подгруппы «б» - несколько укрепилась, до ($r = +0,409$, $p < 0,05$), оставаясь слабо положительной. Взаимосвязь между концентрацией МДА в сыворотке крови у пациентов подгрупп «а» и «б» и

ОФВ1 этих больных, значительно ослабела в подгруппе «а»: ($r=-0,312$, $p<0,05$) и исчезла в подгруппе «б», подтверждая эффективность проведенного курса комплексной терапии в устранении влияния оксидативного стресса на состояние бронхиальной проходимости у пациентов ХОБЛ, сочетанной с АГ и тревожно-депрессивным расстройством.

Таким образом, у пациентов с ХОБЛ в сочетании с АГ и тревожно-депрессивным расстройством, на фоне проведения амбулаторного лечения с дополнением базисных средств препаратом глицина был получен более эффективный результат с нормализацией показателей системы «перекисное окисление липидов - антиоксидантная защита». Динамика направленности корреляционных связей показателей ПОЛ с выраженностью депрессивных расстройств на фоне проведенной терапии свидетельствовали об эффективном влиянии терапии с дополнением препаратом глицина на устранение влияний оксидантного стресса на проявления тревожно-депрессивного расстройства и нормализацию связанных с ним патогенетических показателей.

6.3 Влияние амбулаторного комплексного лечения на показатели клеточного и гуморального иммунитета

Оценка показателей клеточного иммунитета у пациентов исследованных подгрупп показало, что в подгруппе «б» уровень CD3⁺-клеток на фоне проведения лечения тревожно-депрессивного синдрома препаратом глицина через 1 мес. после выписки достиг значений референтной нормы (табл. 6.6).

В подгруппе «а» количество CD3⁺-лимфоцитов тоже возросло на фоне клинической ремиссии, но осталось ниже нормы в 1,12 раза и ниже аналогичного показателя в подгруппе «б» - в 1,12 раза ($p<0,05$). При этом пул CD4⁺-клеток увеличился в подгруппе и также достиг нижних значений такового у практически здоровых лиц, а в подгруппе «а» остался меньше, чем в норме, в 1,14 раза ($p<0,05$).

Таблица 6.6 – Субпопуляционный состав лимфоцитов у пациентов исследованных подгрупп на фоне дифференцированной терапии

Показатель до /после лечения	Практически здоровые лица (n=36)	Подгруппа «а» (n=45)	Подгруппа «б» (n=41)
CD3 ⁺ , %	73,25±1,46	59,36±2,28*	66,32±3,18*
		63,45±2,46	70,13±2,69**
CD4 ⁺ , %	41,68±1,56	34,57±1,76	38,74±1,29
		36,42±1,45*	40,81±1,37**
CD8 ⁺ , %	24,37±1,36	23,85±1,76	23,91±1,48
		24,02±2,13	24,27±1,83
CD4/CD8	1,71±0,22	1,45±0,18*	1,62±0,11 **
		1,52±0,12*	1,68±0,09
CD16 ⁺ , %	6,64 ± 0,53	18,28±0,93	13,64±0,76**
		15,76±1,14	9,73±0,84
CD25 ⁺ , %	42,10±1,12	27,63±2,04*	33,52±1,67* **
		32,15±2,22*	37,29±1,86*
CD22 ⁺ , %	16,31±1,51	17,84±1,35	17,03±1,12
		17,15±1,46	16,91±1,34

Примечания:

1. * – $p < 0,05$ при сравнении с практически здоровыми лицами;
2. ** – $p < 0,05$ при сравнении показателей между подгруппами

Изменения в количественном составе CD4⁺- и CD8⁺-иммунокомпетентных клеток привели к возрастанию иммунорегуляторного индекса у пациентов подгруппы «а», который тем не менее, остался ниже нормы, в 1,13 раза. При этом у пациентов подгруппы «б» соотношение CD4/CD8 достигло нижних границ аналогичного у практически здоровых лиц.

Количество CD16+-лимфоцитов у пациентов обеих подгрупп снизилось, но не достигло нормы, однако, в подгруппе «б» оно превышало референсные значения в 1,5 раза ($p<0,05$), а в подгруппе «а» - 2,4 раза ($p<0,001$).

Значения регуляторных CD25+-лимфоцитов в обеих подгруппах продолжили увеличиваться, что сопряжено с позитивной динамикой Т-лимфоцитов-хелперов с маркером CD4+ на фоне улучшения состояния пациентов и снижении активности системного воспаления. Однако, в подгруппе «а» уровни CD25+-клеток продолжили быть достоверно ниже таковых у практически здоровых лиц в 1,3 раза ($p<0,05$) и ниже, чем подгруппе «б», в 1,2 раза. В подгруппе «б» показатель CD25+-клеток остался достоверно ниже нормы в 1,13 раза ($p<0,05$). Существенной динамики CD22+-лимфоцитов за месяц наблюдения у пациентов не наблюдалось.

Анализ изменений показателей гуморального иммунитета у пациентов исследованных подгрупп «а» и «б» (табл. 6.7) показал, что существенной динамики в уровнях Ig у пациентов не произошло.

Таблица 6.7 – Динамика показателей гуморального иммунитета у исследованных пациентов на фоне дифференцированного лечения

Показатель До/после лечения	Практически здоровые лица (n=36)	Подгруппа «а» (n=45)	Подгруппа «б» (n=41)
IgA, мг/дл	223,7±14,6	254,7±12,1	229,3±11,2
		238,2±10,7	226,9±13,2
IgM, мг/дл	172,1±15,9	171,3±14,5	172,9±14,5
		172,8±14,2	174,6±13,4
IgG, мг/дл	1201,3±22,4	1327,1±19,2*	1274,1±12,3*
		1297,4±21,3	1236,2±17,6
IgE, МЕ/мл	85,7±6,4	87,4±9,3	86,2±8,4
		89,3±6,2	87,2±3,8

ЦИК, у.е.	106,0±15,6	178,2±15,8*	137,5±9,7*
		168,7±9,8*	112,4±7,6**

Примечания:

1. * – $p < 0,05$ при сравнении с практически здоровыми;
2. ** – $p < 0,05$ при сравнении показателей между подгруппами;
3. __ $p < 0,05$ при сравнении показателей до и после лечения

Наиболее значительная динамика отмечена в уровнях ЦИК: у пациентов подгруппы «б» на фоне дополнительного приема препарата глицина в течение 1 мес. уровень ЦИК снизился в 1,2 раза, достиг верхних референсных значений, стал в 1,5 раза ниже ($p < 0,05$), чем в подгруппе «а». Данные изменения, очевидно, связаны иммуномодулирующим влиянием препарата глицина на пулы циркулирующих иммунных комплексов [57]. У пациентов подгруппы «а» динамика ЦИК была менее интенсивной: их показатель снизился от исходного на 5,3%, но остался выше аналогичного у практически здоровых лиц в 1,6 раза. Данный факт указывает на сохранение иммунокомплексной составляющей системного воспаления, которая негативно влияя на ткани, несет угрозу развития осложнений ХОБЛ, сочетанной с АГ и тревожно-депрессивным расстройством.

6.4 Влияние на состояние фагоцитарной активности моноцитов

Оценка фагоцитарной активности моноцитов через месяц после приема глицина показала, что у пациентов подгруппы «б» фагоцитарная активность моноцитов позитивно изменилась по сравнению с пациентами подгруппы «а». Так, например, ФЧ в подгруппе «б» достигло нижних значений таковых у практически здоровых лиц (табл. 6.8).

Таблица 6.8 – Динамика функционального состояния моноцитов у исследованных пациентов на фоне дифференцированной терапии ($M \pm m$)

Показатель до/после лечения	Показатель здоровых лиц (n=36)	Исследованные пациенты	
		Подгруппа «а» (n=45)	Подгруппа «б» (n=41)
ФЧ	3,30±0,18	2,64±0,09*	2,97±0,07*
		2,58±0,10	3,04±0,08
ФИ, %	28,60±1,60	23,81±1,27*	25,29±1,12
		24,03±1,36*	27,32±2,43

Примечания:

1. * – $p < 0,05$ при сравнении со здоровыми лицами;
2.) – $p < 0,05$ при сравнении показателей между группами

У пациентов подгруппы «а» ФЧ через месяц после выписки существенно не изменилось и осталось ниже, чем в норме, в 1,3 раза ($p < 0,05$), и ниже, чем в подгруппе «б», - в 1,2 раза ($p < 0,05$). При этом ФИ у пациентов подгруппы «б» также нормализовался, а в подгруппе «а» продолжил быть ниже, чем в норме, в 1,2 раза и ниже, чем в подгруппе «б», в 1,14 раза.

Таким образом, на фоне терапии с дополнением препаратом глицином, у пациентов, которые его получали, сохранялись нормальные значения фагоцитарной активности моноцитов, которые были достигнуты при выписке, с некоторой тенденцией к увеличению.

У пациентов ХОБЛ, сочетанной с АГ и тревожно-депрессивным расстройством, после курса терапии с препаратом глицина отмечалась нормализация показателей личностной и реактивной тревожности, исчезновение депрессии, что, несмотря на отсутствие значительной разницы в показателях функции внешнего дыхания, привело к увеличению толерантности к физической нагрузке и увеличению физической активности пациентов по данным теста с 6-минутной ходьбой на 49 м (12,1%), нормализации цифр офисного артериального давления, 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 уменьшение активности оксидантного стресса и выраженности вторичного иммунодефицита за счет нормализации количества иммунокомпетентных клеток и иммунорегуляторного индекса, а также уменьшения активности иммунокомплексной составляющей системного воспаления.

АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является социально-значимым заболеванием, которое приводит к инвалидности и смертности. Важным является не только значительная распространенность заболевания, но и те осложнения, которые оно вызывает: эмфизема, хроническая легочная гипертензия и легочное сердце с недостаточностью кровообращения, депрессия [29; 69; 102; 111; 116; 180; 217]. Предикторами фатального исхода у больных ХОБЛ наряду с длительностью заболевания более 10 лет, выраженной клинической симптоматикой заболевания (по данным САТ-теста), высокой частотой обострений за последний год, выраженной легочной гиперинфляцией является наличие коморбидных заболеваний.

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 [13; 37; 146]. В основе коморбидности лежит тесная анатомо-патогенетическая связь, среди моментов которых системная гипоксемия, системное воспаление, эндотелиальная дисфункция, активация симпатической нервной системы, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, оксидативный стресс [17; 28; 109; 169].

Взгляды на генез АГ при ХОБЛ не однозначны [17; 44; 67; 72; 115], но, принимая во внимание все точки зрения на существование АГ и ХОБЛ, не вызывает сомнения тот факт, что 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 сердеч-сосудистый риск, а также усиливает тревожно-депрессивные расстройства у пациентов [68; 75; 77; 90; 161].

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 [23; 141; 148; 149; 161]. 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 [149; 158]. 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 [149]. 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 [125; 185]. Нарушение механики дыхания – не эффективное инспираторное усилие приводящее к резкому прогрессирующему снижению

внутригрудного давления – может оказывать значительное влияние на кровенаполнение желудочков и стимуляцию вагусных рецепторов грудной клетки [149]. ОАС повышает риск инсульта независимо от других цереброваскулярных факторов риска [149].

Депрессивные расстройства, по данным ВОЗ, являются очень частыми формами психической патологии, от которых страдают от 3,1 до 20% взрослого населения [46]. Для депрессии характерна высокая степень коморбидности с соматическими заболеваниями, в частности, с ХОБЛ [162; 165; 123]. В литературе по диагностике и лечению ХОБЛ депрессия упоминается в ряду наиболее частых форм психической патологии, существенно отягощающих течение этого заболевания [180; 86; 157]. При стабильном течении ХОБЛ тревожно-депрессивные нарушения отмечаются в 10—42% случаев, а у недавно перенесших обострение пациентов 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 [25; 26; 111]. Негативное влияние на течение ХОБЛ и уровень психоэмоциональных расстройств оказывает сопутствующая гипертоническая болезнь (ГБ): 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, толерантностью к физическим нагрузкам [165]

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 [27; 108; 160].

Целью работы явилось повышение эффективности лечения хронической обструктивной болезни легких, сочетанной с артериальной

гипертензией и тревожно-депрессивным расстройством на основе изучения клинико-патогенетических особенностей такой коморбидности.

В исследование были включены 189 пациентов в среднем возрасте $52,3 \pm 3,4$ лет, среди них мужчин было 160 (84,7%), женщин - 29 (15,3%). 157 больных с ХОБЛ клинической группы В (GOLD II), в т.ч. 86 больных - с обострением ХОБЛ, сочетанной с АГ I стадии, I-II степени составили основную группу, 71 больных с обострением ХОБЛ - I контрольную группу. 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. Больные с АГ I стадии I-II степени - 32 человека, вошли во II контрольную группу, длительность болезни у них составляла $8,4 \pm 0,6$ лет.

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

Критериями исключения были больные с бронхиальной астмой, больные ХОБЛ других клинических групп, базисная терапия с включением оральных и ингаляционных кортикостероидов, сахарный диабет, злокачественные опухоли, туберкулез, ХОБЛ профессиональной этиологии, отказ от участия в исследовании, ненадлежащее выполнение рекомендаций относительно обследования и лечения, вирусные заболевания печени, злоупотребление алкоголем и наркотическими веществами, наличие психических заболеваний.

У пациентов основной группы до обострения результат опроса по шкале mMRC составил $3,1 \pm 0,3$ балла, результат САГ-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 (SpO_2) – $93,1 \pm 1,8\%$.

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

В начале периода наблюдения все показатели больных обеих подгрупп «а» и «б» основной подгруппы были сравнимы между собой.

По результатам исследования у всех пациентов основной группы и I контрольной группы был выявлен общеинтоксикационный синдром с повышенной температурой тела до $37,5 - 38,2^\circ\text{C}$ у 64 пациентов (74,4%) основной группы и у 53 (74,6%) пациентов I контрольной группы, респираторный синдром в 100% случаев, астенический синдром диагностировался у 81 пациента (94,2%) основной группы, 54 больных (76,1%) I контрольной и 3 (9,4%) - II контрольной группы. Гипертензивный синдром отмечался у 100% больных основной группы и в 100% случаев - у пациентов II контрольной группы и проявлялся повышенным АД, головной болью разной локализации, чаще всего в затылке, головокружением в основной группе у 20 пациентов (23,3%) и во II контрольной группе - у 14 больных (19,7%). По шкале Спилбергера-Ханина показатель реактивной тревожности у пациентов 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. При этом 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 ($p < 0,05$). При этом у пациентов с АГ без ХОБЛ показатели тревожности не отличались от уровня здоровых лиц, а в I контрольной группе, хоть и были

выше, чем у здоровых, что совпадает с данными других исследователей [90], но ниже, чем у пациентов с сочетанием ХОБЛ и АГ. По шкале депрессии Бека у больных основной группы общий балл отмечался 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 ($p < 0,05$). У лиц I контрольной группы общий балл по шкале депрессии Бека был достоверно выше, чем у здоровых в 1,2 раза ($p < 0,05$) и в 1,14 раза, чем во II контрольной группе. У пациентов II контрольной группы общий балл депрессии по шкале Бека не отличался от аналогичного у практически здоровых лиц.

Уровень СРБ у пациентов основной группы при поступлении в стационар был равным $7,3 \pm 0,8$ мг/л, или выше, чем у практически здоровых в 1,97 раза, в 1,1 раза выше такового в I контрольной группе - $6,8 \pm 0,6$ мг/мл, и в 1,3 раза выше, чем во II контрольной группе $4,8 \pm 0,4$ мг/л. СРБ у пациентов I контрольной группы в 1,8 раза ($p < 0,05$) выше, чем у практически здоровых лиц, а во II контрольной группе - в среднем, в 1,3 раза выше ($p < 0,05$), что характеризует системное воспаление у пациентов. Показатели липидограммы у больных основной группы были в пределах референтной нормы, за исключением небольшого повышения триглицеридов. Фибробронхоскопическое и спирометрическое исследование существенных различий у пациентов основной и I контрольной группы не выявляло: у большинства пациентов, в среднем, у 87% был диагностирован диффузный гнойный эндобронхит, а исследование ФВД выявляло показатели, характерные для GOLD II. Легочная недостаточность (ЛН) I степени выявлялась у 17 пациентов (19,8%) основной группы, в т.ч. у 9 пациентов (20%) подгруппы «а» и у 8 лиц (19,5%) пациентов подгруппы «б», при этом ЛН II степени - соответственно у 36 (80,0%) и 33 (80,5 %) лиц. У пациентов I контрольной группы ЛН I степени диагностировалась у 19 (26,7%), а ЛН II степени - в 52 случаях (73,4%).

SpO_2 пациентов основной группы при поступлении в стационар составляла $93,2 \pm 2,1\%$, I контрольной группы - $93,1 \pm 1,8\%$ ($p > 0,05$).

В тесте с 6-минутной ходьбой пациенты основной группы прошли дистанцию $319,7 \pm 11,2$ м, что было, в среднем, достоверно меньше на 43,2 м или на 11,9% ($p < 0,05$), чем у лиц I контрольной группы - $362,9 \pm 14,2$ м, и на 20,4% ($p < 0,05$) меньше, чем во II контрольной группе - $401,5 \pm 17,2$ м и свидетельствует о значительном снижении физической активности пациентов.

СМАД выявило преобладание типа «non dipper» в основной группе - в 60 случаях (69,8%), в том числе в подгруппе «а» 31 случаях (68,9%), в подгруппе «б» - у 29 (70,7%) лиц. Тип "night picker» встречался у 8 (17,8%) пациентов подгруппы «а» и также у 7 (17,1%) лиц подгруппы «б». Полученные данные согласуются с имеющимися сведениями по частоте встречаемости негативных профилей АД у пациентов с сочетанием ХОБЛ и АГ [50; 17; 72; 174]. Тип «dipper» отмечен у 6 (13,3%) пациентов подгруппы «а» и у 5 (12,2%) - подгруппы «б».

Электрокардиографическое обследование обнаруживало дистрофические изменения миокарда у 29 (64,4%) пациентов, экстрасистолические нарушения ритма - 6 (13,3%) в подгруппе «а» и соответственно в подгруппе «б» - в 25 случаях (60,9%) и 5 (12,2%), что также совпадает с данными других исследователей [15; 61; 62]. 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 пациентов, 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 пациентов с обострением ХОБЛ в ассоциации с АГ и тревожно-депрессивным расстройством не было. По данным АМАД у больных «а» подгруппы достигнуто существенное снижение САД, ДАД, СрАД, однако суточные профили АД у больных «а» подгруппы при повторном мониторинговании существенно не изменились. Показатели спирограммы у больных подгруппы «а» несколько улучшились –

за счет возрастания ЖЕЛ и ОФВ₁ - до $54,3 \pm 2,9\%$ и $55,1 \pm 3,2\%$ и изменилась характеристика ЛН у исследованных лиц с ХОБЛ за счет возрастания количества больных с ЛН I степени у пациентов подгруппы «а», которая выявлялась в 14 случаях (31,1%), и уменьшения ЛН II – у 31 пациентов (68,9%) против исходных 20% и 80%.

Тест с 6-минутной ходьбой выявил увеличение дистанции прохождения у пациентов подгрупп «а» основной группы, в среднем, на 53,7 м или на 16,6% от исходной.

Уровень СРБ у пациентов подгруппы «а» уменьшился - до $6,2 \pm 0,4$ мг/л, но остался выше, чем у здоровых, в 1,7 раза ($p < 0,05$).

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. Уровень ДК у пациентов I контрольной группы превышал аналогичный у здоровых лиц в 1,5 раза ($p < 0,01$). Концентрация ДК во II контрольной группе существенно не отличалась от референтной нормы, но была ниже, чем в подгруппе «а», в 1,8 раза ($p < 0,01$). Показатель МДА у пациентов подгруппы «а» в 1,3 раза ($p < 0,01$) превышал референтную норму и не отличался от аналогичного у пациентов I контрольной группы. У пациентов I контрольной группы уровень МДА был в 1,3 ($p < 0,05$) раза выше контрольного.

Концентрация ЦП у пациентов подгруппы «а» уровень ЦП в сыворотке крови выявлялся выше, чем у практически здоровых, в 1,1 раза, однако, ниже, чем в I контрольной группе, в 1,14 раза не отличаясь от такового во II контрольной группе. У исследованных I контрольной группы уровень ЦП был в 1,3 раза ($p < 0,05$) выше контрольных цифр. Значительное превышение показателей, характеризующих перекисное окисление липидов над референтной нормой, при незначительном повышении уровня маркера антиоксидантной защиты у пациентов подгруппы «а» свидетельствует о наличии у них оксидантного стресса, более выраженного у пациентов 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 пациентов подгруппы «а» после лечения уменьшился в 1,4 раза ($p < 0,05$), превышая аналогичный у здоровых лиц в 1,8 раза ($p < 0,001$), а у пациентов I контрольной группы - в 1,1 ($p < 0,05$) раза. А значения ЦП в сыворотке крови пациентов подгруппы «а» остался несколько выше референтной нормы. Значения МДА в сыворотке крови у пациентов подгруппы «а» положительно коррелировали с показателем депрессии по шкале Бека, образуя слабую корреляционную связь ($r = +0,315$, $p < 0,05$), которая сохранялась и после курса терапии обострения, что указывало на зависимость оксидативного стресса у коморбидных пациентов от уровня тревожности.

Содержание 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 в 1,1 раза, но остался также достоверно выше референтной нормы в 1,1 раза.

У лиц подгруппы «а» содержание NO_x в сыворотке крови при ЛН I степени было выше должных значений в 1,4 раза ($p < 0,05$), однако, ниже, чем у пациентов I контрольной группы, в 1,2 раза ($p < 0,05$). При ЛН II степени у пациентов подгруппы «а» уровень NO_x в сыворотке крови был в пределах референтной нормы и в 1,3 раза ниже, чем у пациентов I контрольной группы ($p < 0,05$). Следовательно, при возрастании степени ЛН у пациентов с обострением ХОБЛ без сочетания с АГ и тревожно-депрессивным синдромом наблюдается увеличение содержания NO_x в сыворотке крови, что может быть пояснено нарастанием степени гипоксии и усилением продукции NO с его дальнейшей метаболизацией в NO_x , что было отмечено и в

исследованиях [182; 183]. У пациентов с ХОБЛ, АГ и тревожно-депрессивным расстройством формирование ЛН II степени на фоне гипоксии при обострении ХОБЛ 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. При этом сопутствующая АГ может также быть следствием недостаточной вазодилатации на фоне дефицита NO [254; 226; 206; 154] 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 ($r=+0,482$, $p<0,05$) ($r=+0,391$, $p<0,05$), что, очевидно, указывало 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 тревожности 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.

У пациентов с коморбидностью ХОБЛ и АГ с тревожно-депрессивным расстройством, содержание NO_x в период обострения ХОБЛ выявилось повышенным, несколько снизилось перед выпиской, однако, осталось выше референтной нормы в 1,1 раза. При этом у коморбидных пациентов с ЛН II степени содержание NO_x было ниже, чем у пациентов только с ХОБЛ, приближенным к референтной норме, что, очевидно, отражает начавшееся истощение продукции NO у таких пациентов. Динамика и направленность корреляционных связей между NO_x и показателями ПОЛ в сыворотке крови

пациентов с коморбидностью ХОБЛ, АГ и тревожно-депрессивного расстройства показывает тесную связь с оксидантным стрессом, а с показателем депрессии по шкале Бека - недостаточную эффективность базисных средств лечения в устранении тревожно-депрессивного расстройства.

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 курса лечения обострения ХОБЛ пул CD3+-клеток увеличился в 1,14 раза ($p < 0,05$), однако, остался ниже, чем референтные значения, в 1,2 ($p < 0,01$) раза. 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 пациентов 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 курса терапии количество CD4+-клеток увеличилось в 1,13 раза, но продолжило быть ниже, чем в норме, в 1,2 раза ($p < 0,05$) при отсутствии существенной динамики CD8+-лимфоцитов. У пациентов подгруппы «а» снижение исходных цифр иммунорегуляторного индекса было самым существенным - в 1,3 раза ($p < 0,01$) от аналогичного у практически здоровых лиц и в 1,13 раза достоверно ниже, чем у исследованных I контрольной группы. После лечения соотношение CD4/CD8 возросло в 1,07 раза, однако, осталось ниже должных значений в 1,2 раза ($p < 0,01$). Количественные изменения лимфоцитов основных субпопуляций сопровождались возрастанием количества натуральных киллеров на фоне

снижения активности основных клеток, участвующих в иммунном ответе, 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 ($p < 0,001$). Такая динамика пула CD16+-лимфоцитов, очевидно, связана с потребностью организма в участии натуральных киллеров в подавлении системного воспалительного процесса при обострении ХОБЛ, который, тем не менее, остался существовать субклинически, сохраняя потребность в участии этих компонентов клеточного иммунного ответа [18]. После курса терапии обострения уровень клеток с фенотипом CD25+ повысился в 1,13 раза, однако, остался достоверно ниже аналогичного у здоровых лиц в 1,5 раза.

Особенностью гуморального иммунного ответа у пациентов с ХОБЛ, сочетанной с АГ и тревожно-депрессивным расстройством, является дисбаланс уровня иммуноглобулинов с нормальным уровнем IgM 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 пациентов ХОБЛ, сочетанной с АГ и тревожно-депрессивным синдромом. Данную динамику ЦИК у пациентов с ХОБЛ и ХОБЛ, сочетанной с АГ и тревожно-депрессивным расстройством, можно оценить как иммунокомплексный иммунный ответ у пациентов при обострении ХОБЛ. 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 пациентов не способствовали нормализации уровней IgG и ЦИК, сохраняя основу для обострения ХОБЛ и развития осложнений при ее сочетании с АГ и тревожно-депрессивным расстройством.

Исходные значения ФЧ у пациентов подгруппы «а» были сниженными относительно аналогичных у здоровых лиц в 1,4 раза ($p < 0,05$), ниже, чем в I контрольной группе в 1,2 раза ($p < 0,05$), а после лечения - увеличились в 1,13 раза ($p < 0,05$), однако, остались ниже должных в 1,3 раза ($p < 0,01$). У лиц II контрольной группы значения ФЧ не отличались от таковых у практически здоровых лиц. ФИ у больных подгруппы «а» был сниженным относительно такового у практически здоровых лиц в 1,2 раза, к выписке увеличился в 1,2 раза ($p < 0,05$), при этом, продолжил быть достоверно ниже нормы в 1,2 раза ($p < 0,05$).

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

Изменения в клинических характеристиках основных синдромов были однонаправленными, однако, в подгруппе «б» их динамика была более значимой. Так, наряду с уменьшением количества пациентов с основными клиническими синдромами, у пациентов подгруппы «б» было достигнуто

существенное снижение САД, ДАД, СрАД, а также показателей, характеризующих «нагрузку» давлением (ИП, СН) и стабилизации уровней АД у пациентов в течение суток (снижение гипо-ИП). При этом, слабая положительная динамика была отмечена в структуре суточных профилей АД: в «б» подгруппе при исследовании суточного профиля АД было выявлено, что в «а» подгруппе преобладал тип «non dipper» - в 31 случаях (68,9%), таких пациентов стало 26 (65,8%). Тип "night picker» встречался у 8 (17,8%) пациентов «а» подгруппы и также у 7 (17,1%) лиц «б» подгруппы. Тип «dipper» отмечен у 6 (14,6%) пациентов «а» подгруппы и у 7 (17,1%) - «б» подгруппы. Изменение суточного индекса АД даже у небольшого количества пациентов в сторону профиля «dipper» имеет большое значение для конкретного человека в плане более благоприятного прогноза сердечно-сосудистых событий [77; 132; 71; 174].

У пациентов обеих подгрупп сохранялись симптомы тревожности, но уровень всех ее видов снизился: реактивной и личностной в подгруппе «б» - в 1,3 раза по сравнению с подгруппой «а» и достиг верхних границ референтной нормы. При этом у 12 пациентов подгруппы «б» (29,3%) уровень всех видов тревожности остался повышенным. По шкале депрессии Бека у большинства пациентов подгруппы «б» также были достигнуты референсные показатели, однако, у 13 пациентов (31,7%) признаки депрессии 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±9,2 м, а у пациентов подгруппы «а» к моменту выписки, в среднем, на 53,7 м (373,4±11,3 м) или на 16,6% от исходной.

После курса комплексной терапии с дополнением препаратом L-аргинина значения ДК и МДА у пациентов подгруппы «б» снизились до верхней границы референтной нормы и стали 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 пациентов подгруппы «б» исчезли, подтверждая эффективность комплексной терапии в устранении негативного влияния оксидативного стресса на состояние бронхиальной проходимости и уровень тревожности.

Содержание NO_x в сыворотке крови пациентов из подгруппы «б» после проведенного лечения с дополнением базисных средств препаратом L-аргинина снизилось в 1,2 раза от исходного, стало ниже, чем в подгруппе «а», в 1,12 раза и достигло контрольных цифр ($p < 0,05$). Динамика корреляционных связей между NO_x и показателями ПОЛ в сыворотке крови пациентов с коморбидностью ХОБЛ, АГ и тревожно-депрессивного расстройства подтверждает эффективность проведенной терапии, а изменение направленности корреляционной связи между концентрацией NO_x в сыворотке крови пациентов NO_x с показателем депрессии по шкале Бека - недостаточную эффективность комплексного лечения в устранении тревожно-депрессивного расстройства.

Комплексное лечение с включением препарата L-аргинина при обострении ХОБЛ, сочетанной с АГ и тревожно-депрессивным расстройством, способствовало более эффективному улучшению показателей клеточного иммунитета, что отмечалось и в других исследованиях [154]: увеличению общей субпопуляции иммунокомпетентных клеток и увеличению Т-лимфоцитов-хелперов, повышению иммунорегуляторного индекса у пациентов 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 показателей IgA и IgM в

крови пациентов подгруппы «б», достоверному снижению, по сравнению с пациентами подгруппы «а», уровня IgG и более интенсивному снижению уровня ЦИК у больных ХОБЛ, сочетанной с АГ и тревожно-депрессивным расстройством, снижая уровень иммунокомплексной составляющей системного воспаления при такой коморбидности. ФЧ и ФИ у больных подгруппы «б» увеличились от исходных в 1,3 раза ($p < 0,05$), стали выше, чем в подгруппе «а», но остались ниже значений референтной нормы.

Таким образом, комплексное лечение с дополнением базисных средств лечения обострения ХОБЛ, сочетанной с АГ и тревожно-депрессивным расстройством, препаратом L-аргинина более эффективно способствовало уменьшению проявлений оксидативного и нитрозивного стресса, 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 тревожно-депрессивного расстройства у пациентов 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 личной и реактивной тревожности снизились до условной нормы, что связано с седативным действием дополнительно включенного в терапию препарата глицина [98]. 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 офисного 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 или на 12,9% или в 2,6 раза больше, чем у лиц с сохраняющимся тревожно-депрессивным синдромом.

При этом на фоне терапии с добавлением препарата глицина у пациентов подгруппы «б» показатели системы «ПОЛ-АОЗ» удерживались в пределах нормы, в то же время в подгруппе «а», оставшиеся выше, чем у здоровых, 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 [232; 57]. Ослабление иммунокомплексной составляющей системного воспаления на фоне снижения выраженности тревоги и депрессии у больных с коморбидностью ХОБЛ, АГ и тревожно-депрессивным синдромом потенциально способно замедлить формирование осложнений.

На фоне терапии с дополнением препаратом глицином, у пациентов подгруппы «б» сохранялись нормальные значения фагоцитарной активности моноцитов, которые были достигнуты при выписке, с некоторой тенденцией к увеличению. В то же время у пациентов подгруппы «а» показатели неспецифической иммунной защиты оставались достоверно сниженными.

Таким образом, у пациентов ХОБЛ, сочетанной с АГ и тревожно-депрессивным расстройством, после курса терапии с препаратом глицина отмечалась нормализация показателей личностной и реактивной

тревожности, исчезновение депрессии, что, несмотря на отсутствие значительной разницы в показателях функции внешнего дыхания, привело к увеличению толерантности к физической нагрузке и увеличению физической активности пациентов по данным теста с 6-минутной ходьбой на 49 м (12,1%), нормализации цифр офисного 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 уменьшение активности оксидантного стресса, стабилизация количества иммунокомпетентных клеток и иммунорегуляторного индекса в пределах значений условной нормы, а также 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 слизисто-гнойного 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 NOx 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 NOx.

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 NOx 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.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АМАД – амбулаторное мониторирование артериального давления
АОЗ – антиоксидантная защита
ГКС – глюкокортикостероиды
ГБ – гипертоническая болезнь
ДАД – диастолическое артериальное давление
ДК – диеновые конъюгаты
ЖЕЛ – жизненная емкость легких
ИТ – индекс Тиффно
ИРИ – иммунорегуляторный индекс
ЛН – легочная недостаточность
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
МДА – малоновый диальдегид
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1 сек.
ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция
ПОЛ – перекисное окисление липидов
САД – систолическое артериальное давление
СМАД – суточное мониторирование артериального давления
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
СРБ – С-реактивный белок
ТБД – трахеобронхиальное дерево
ТДР – тревожно-депрессивное расстройство
ФВД – функция внешнего дыхания
ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких
ФНО- α – туморнекротизирующий фактор- α
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы

ЧД – частота дыхания

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы

ФИ – фагоцитарный индекс

ФЧ – фагоцитарное число

ЦП – церулоплазмин

ЭКГ - электрокардиограмма

САТ-тест – тест оценки ХОБЛ (COPD Assessment Test)

CD3+ – общая популяция Т-лимфоцитов

CD4+ – Т-лимфоциты хелперы

CD8+ – Т-лимфоциты супрессоры

CD-16+ – Т-лимфоциты натуральные киллеры

CD25+ – активированные Т-лимфоциты

Ig – иммуноглобулины

M – среднее значение

m – ошибка среднего значения

MEF₇₅, MEF₅₀, MEF₂₅ – мгновенные максимальные скорости выдоха на уровне 75 %, 50 % и 25 % от ФЖЕЛ

MCV – средний корпускулярный объем эритроцитов

NO – оксид азота

NO_x – суммарные метаболиты оксида азота

SpO₂ – сатурация кислорода

Th – Т-лимфоциты-хелперы

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Агасиев А.Р. Санаторно-курортная помощь при расстройствах вегетативной нервной системы / А.Р. Агасиев // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2014. – Т. 114, № 7. – С. 49-52.

2. Активность супероксиддисмутазы в динамике экспериментального инфаркта миокарда и на фоне лечения глицином / Юлдашов С.И., Юлдашев Н.М., Алимходжаева Н.Т. и др. // Успехи современного естествознания. – 2013. – № 9. – С. 75–76.

3. Алексеев К. Э. Особенности статуса курения у лиц опасных профессий / К. Э. Алексеев, Н. Л. Жемчужнова, Н. И. Белоиван // Сборник трудов Конгресса. XXVIII Национальный Конгресс по болезням органов дыхания: Москва, 2018. – С. 7-8.

4. Анализ современных подходов к оценке дыхательной недостаточности в реальной клинической практике / Н. Н. Прибылова, Е. А. Шабанов, О. И. Журавель, Т. Ю. Темирбулатова // Сборник трудов конгресса. XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания; под ред. акад. А.Г. Чучалина – М.: ДизайнПресс, 2018. – С. 70-71.

5. Анализ выдыхаемого воздуха у больных с хронической обструктивной болезнью легких / Н.Е. Моногарова, Я.В. Садрицкая, А.А. Зейналова, А.В. Семендяева // Сборник трудов конгресса. XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания; Под ред. акад. А.Г. Чучалина – М.: ДизайнПресс, 2017. – С. 179.

6. Артериальная гипертензия и ХОБЛ – рациональный выбор терапии / Т.В. Адашева, В.С. Задионченко, В.В. Ли [и др.] // РМЖ – 2006. – № 14 (10). – С. 795–800.

7. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ / С.А. Бойцов, Ю.А. Баланова, С.А. Шальнова и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – № 13(4). – С. 4-14.

<https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-4-4-14>

8. Ащеулова Т.В. Біфункціональна роль фактору некрозу пухлин α та розчинних рецепторів до фактору некрозу пухлин α у прогресуванні артеріальної гіпертензії / Т.В. Ашеулова, О.М. Ковальова // Український кардіологічний журнал. – 2007. – № 6. – С. 59–66.

9. Бабак С.П. Хроническая инсомния и обструктивное апноэ сна: современная дилемма в клинической практике терапевта / С.П. Бабак, Л.А. Голубев // РМЖ. - 2010. - № 18(5). – С. 219-23.

10. Баимбетов Ф.Л. Клинические аспекты коррекции процессов свободнорадикального окисления при обструктивных заболеваниях легких / Ф.Л. Баимбетов, Р.Р. Фархутдинов, О.В. Байнак // XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания; Под ред. акад. А.Г. Чучалина – М.: ДизайнПресс, 2017. – С.

11. Белковый спектр конденсата выдыхаемого воздуха при диагностике заболеваний легких // М.Э. Кушаева, А.М. Рябоконт, К.Ю. Федорченко и др. // Сборник трудов конгресса. XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания; Под ред. акад. А.Г. Чучалина – М.: ДизайнПресс, 2017. – С. 92-93.

12. Беялов Ф.И. Проблема коморбидности при заболеваниях внутренних органов / Ф.И. Беялов // Вестник современной клинической медицины. – 2010. – Т. 3, № 2. – С.44-46.

13. Биличенко Т. Н. Сочетание болезней системы кровообращения и органов дыхания у пациентов кардиологического стационара / Т. Н. Биличенко, Е. А. Ермоленко, Н. В. Гришина // Сборник трудов конгресса. XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания; Под ред. акад. А.Г. Чучалина – М.: ДизайнПресс, 2018. – С. 15.

14. Бремя профессиональных заболеваний органов дыхания / Ю.Ю. Горблянский, К.В. Подмогильная, В.В. Федякина, М.А. Сакольчик // Матер. научно-практич. конф. «ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ЗДОРОВЬЕ И

ТРУДОВОЕ ДОЛГОЛЕТИЕ» 5-6 июля 2018, г. Шахты. – 2018. – С. 46-48.
DOI 10.17187/9T02-3527.20

15. Вакцинопрофилактика у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и хронической сердечной недостаточностью / Г.Л. Игнатова, В. Н. Антонов, О. В. Родионова и др. // Сборник трудов конгресса. XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания; Под ред. акад. А.Г. Чучалина – М.: ДизайнПресс, 2018. – С. 62.

16. Взаимосвязь между показателями нитрозивного стресса и параметрами кардиопульмонального нагрузочного тестирования у молодых курящих мужчин / Л.Б. Постникова, С.К. Соодаева, Н.И. Кубышева и др. // Сборник трудов конгресса. XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания; Под ред. акад. А.Г. Чучалина – М.: ДизайнПресс, 2017. – С.172.

17. Взаимосвязь суточного ритма артериального давления и суточного профиля артериальной ригидности у мужчин с хронической обструктивной болезнью легких и артериальной гипертензией / Н. А. Кароли, Г. Р. Долишняя, А. В. Бородкин, А. П. Ребров // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2013. – Т. 9, № 2. – С. 247-252.

18. Виткина Т. И. Роль CD4+CD25+CD127LOW Т-клеток и цитокинового ответа в формировании регуляции системного воспаления при хронической обструктивной болезни легких / Т. И. Виткина, А. А. Лысак // Сборник трудов конгресса. XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания; Под ред. акад. А.Г. Чучалина – М.: ДизайнПресс, 2018. – С.78-79.

19. Виткина Т.И. Исследование содержания сывороточного IL-4 и экспрессии CD124 на Т-хелперах крови при хронической обструктивной болезни легких / Т.И. Виткина, К.А. Сидлецкая // Сборник трудов конгресса. XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания; Под ред. акад. А.Г. Чучалина – М.: ДизайнПресс, 2017. – С. 69.

20. Влияние бронхообструктивного синдрома на показатели суточного

мониторирования артериального давления / Л.И. Ольбинская, А.А. Белов, О.А. Цветкова, Н.А. Лакшина // Пульмонология. – 2001. – № 2 – С. 20-25.

21. Влияние патогенетической терапии, включающей системные глюкокортикоиды, на показатели тромбогенного риска у госпитализированных больных с обострением хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) / А. Г. Чучалин, И. Я. Цеймах, А. П. Момот и др. // Сборник трудов конгресса. XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания; Под ред. акад. А.Г. Чучалина – М.: ДизайнПресс, 2018. – С. 183.

22. Влияние СРАР-терапии на показатели системного воспаления у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна / Вестник современной клинической медицины. – 2014. – Том 7. – Выпуск 1. – С.5-8.

23. ВЛИЯНИЕ КОМОРБИДНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ / Юсупалиева М.М., Крючкова О.Н., Савченко В.М., Дорошкевич С.В. // Крымский терапевтический журнал. -2017.- № 1 (32).- С. 65-67.

24. Возможности современных мукорегуляторных препаратов карбоцистеина и эрдостеина в терапии обострения ХОБЛ / Н. Н. Прибылова, Е. А. Шабанов, М. В. Новиков, В. И. Панфилов // Сборник трудов конгресса. XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания; Под ред. акад. А.Г. Чучалина – М.: ДизайнПресс, 2018. – С. 193.

25. ВПЛИВ КОМБІНОВАНОЇ ІНГАЛЯЦІЙНОЇ ТЕРАПІЇ НА ПЕРЕБІГ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ У ПОЄДНАННІ З ТРИВОЖНИМИ РОЗЛАДАМИ / Гопко О.Ф., Приходько Н.П., Криворучко Г.И. // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. -2017.- Т. 17.- № 2 (58).- С. 121-124.

26. Галецкайте Я. К. Хроническая обструктивная болезнь легких: клиничко-психосоматические соотношения и реабилитационные подходы: автореф. дис. ... канд. мед. наук 14.01.04 – Внутренние болезни; 14.01.06 –

Психиатрия / Я. К. Галецкайте; ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России. – М. : [б. и.], 2014 – 27 с.

27. Галкина И.П. Приверженность к лечению как компонент вторичной профилактики обострения ХОБЛ / Галкина И.П. // Сборник трудов конгресса. XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания; Под ред. акад. А.Г. Чучалина – М.: ДизайнПресс, 2017. – С. 198.

28. Гашинова К. Ю. Системні прояви та коморбідність у амбулаторних пацієнтів з ХОЗЛ [Текст] / К. Ю. Гашинова // Укр. пульмонол. журн. – 2013. – № 2. – С. 41–45.

29. КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ КАРДІО-РЕСПІРАТОРНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ / Герич П.Р. // Вестник проблем биологии и медицины. 2017. Т. 1. № 4 (139). С. 121-127.

30. Гликопиррония бромид в терапии стабильной хронической обструктивной болезни легких / Н.В. Шарова, Д.В. Черкашин, С.В. Ефимов, Г.Г. Кутелев // Сборник трудов конгресса. XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания; Под ред. акад. А.Г. Чучалина – М.: ДизайнПресс, 2017. – С. 181.

31. Горбунов В. М. Некоторые вопросы практического использования суточного мониторирования артериального давления / В. М. Горбунов // Клиницист. – 2008. – № 3. – С. 30-40.

32. Гогин Е. Е. Микроциркуляция при ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии / Е.Е. Гогин // Терапевт. архив. – 2007. – Т. 78, № 4. – С. 5-9.

33. Гончаренко О. В. Динамика клинического течения хронической обструктивной болезни легких у пациентов с инсомнией / О. В. Гончаренко, А. В. Будневский // Сборник трудов конгресса. XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания; Под ред. акад. А.Г. Чучалина – М.: ДизайнПресс, 2018. – С. 189.

34. Гончаренко О. В. Уровень мелатонина, про- и противовоспалительных цитокинов, сурфактантного белка D у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (GOLD2–4) / О. В. Гончаренко, А. В. Будневский // Сборник трудов конгресса. XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания; Под ред. акад. А.Г. Чучалина – М.: ДизайнПресс, 2018. – С. 188.

35. Госткина И.П. Влияние деманола, глицина и глютаминовой кислоты на параметры гомеостаза при смене двигательных режимов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук:14.00.25 / Морд. гос. ун-т им. Н.П. Огарева.- Саранск, 1998. - 17 с.

36. Гребенникова В.В. Психодиагностика и психокоррекция когнитивных и психоэмоциональных нарушений у пациентов с ХОБЛ // Матер. научно-практич. конф. «ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ЗДОРОВЬЕ И ТРУДОВОЕ ДОЛГОЛЕТИЕ». 5-6 июля 2018, г. Шахты. – 2018. – С. 54–56.

37. Григорьева Н.Ю. Коморбидный пациент с артериальной гипертонией и ХОБЛ / Н.Ю. Григорьева // Лечащий врач. – 2016. – № 7. – С. 27-31.

38. Дворецкий Л.И. Артериальная гипертония у больных ХОБЛ / Л.И. Дворецкий // РМЖ. – 2003. – № 11 (28). – С. 15–76.

39. Дворецкий Л.И. Клинические рекомендации по ведению больных ХОБЛ в сочетании с артериальной гипертонией и другой патологией / Л.И. Дворецкий // Лечащий врач. – 2005. – № 13 (10). – С. 672–675.

40. Депрессии в общемедицинской практике / Глушков Р.Г., Андреева Н.И., Алеева Г.Н. // Русский медицинский журнал. – 2005. – Том 13. - №12. – С. 858

41. Диагностика и лечение синдрома обструктивного апноэ сна у взрослых / Рекомендации Российского общества сомнологов (РОС) // Утверждено конференцией Российского общества сомнологов 16.02.2018г. – 16 с.

42. Диагностическое значение сердечных биомаркеров у больных с сочетанным течением ХОБЛ и ХСН / А. И. Халецкая, А. Н. Кузнецов, Е. В. Большова и др. // Сборник трудов Конгресса. XXVIII Национальный Конгресс по болезням органов дыхания. Москва, 2018. – С. 11.

43. Динамика некоторых электрофизиологических показателей сердца у больных артериальной гипертонией в зависимости от суточного профиля артериального давления, геометрии левого желудочка и метаболических нарушений / Б.Г. Искендеров, Т.В. Лохина, Т.М. Шибаета и др. // Терапевт. архив. – 2006. – Т. 78, № 9. – С. 12-16.

44. Динамика отдельных кардиоваскулярных факторов риска на фоне СРАР-терапии у больных с синдромом обструктивного апноэ сна / Н. Ф. Яковлева, А. В. Яковлев, С. В. Пономарёв, А. К. Снегирькова, И. М. Феликов, Е. А. Баймаева // Патология кровообращения и кардиохирургия // 2013. – Том 17. - №4. – С.41-43.

45. Дмитриев В.А. «С»-реактивный белок и артериальная гипертензия: существует ли связь? / А.В. Дмитриев, Е.В. Ощепкова, В.Н. Титов // Терапевт. архив. – 2006. – Т. 78, № 5. – С. 86–89.

46. Довгань А. О. Поширеність та структура соматопсихічних розладів у хворих на ХОЗЛ / А. О. Довгань, Т. В. Константинович, Ю. М. Мостовой // Укр. пульмонол. журн. – 2014. - № 4. – С. 16-20.

47. Довженко Т.В. Расстройства тревожно-депрессивного спектра и синдром кардиальной боли при сердечно-сосудистых заболеваниях (клинико-психопатологические аспекты) / Т. В. Довженко, М. В. Семиглазова, В. К. Краснов // Социальная и клиническая психиатрия. – 2011. – Т. 21, № 4. – С. 5-13.

48. Дорофеева С.Г. Анализ стрессоустойчивости личности больных с патологией дыхательной системы / С.Г. Дорофеева, А.Н. Шелухина // Наука и научный потенциал – основа устойчивого развития общества: сборник статей Международной науч. - практич. конференции. Часть 2. – Уфа: ОМЕГА САЙНС, 2018. - С. 148 –150.

49. Дорофеева С.Г. Психо-физиологическое состояние у больных ХОБЛ и бронхиальной астмой / С.Г. Дорофеева Н.А. Шелухина // Сборник статей Международной научно-практической конференции «Прорывные научные исследования как двигатель науки» 4 декабря 2018 г., г. Магнитогорск, ч. 3. – С. 251–253.

50. Ерихова С. М. Суточный профиль артериального давления при артериальной гипертензии и хронической обструктивной болезни легких у работников, контактирующих с промышленными аэрозолями / С. М. Ерихова // Сибирское медицинское обозрение. – 2018. – № 4 (112). – С. 69-75.

51. Жукова О.В. Влияние курения на обострение хронической обструктивной болезни легких. Результаты математико-статистического анализа / Жукова О.В. // Сборник трудов конгресса. XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания; Под ред. акад. А.Г. Чучалина – М.: ДизайнПресс, 2017. – С.138.

52. Задионченко В.С. Артериальная гипертензия при хронической обструктивной болезни легких / В.С. Задионченко, И.В. Погонченкова, Т.В. Адашева. – М.: Анархис, 2005. – 243 с.

53. Задионченко В.С. Артериальная гипертензия и хроническая обструктивная болезнь легких — проблемы выбора терапии / В.С. Задионченко, Т.В. Адашева, В.В. Ли // Лечащий врач. – 2012. - № 7. – С. 77-81.

54. Зарубина Е.Г. Особенности микроциркуляции у пациентов с ХОБЛ и артериальной гипертензии / Зарубина Е.Г. , Шалдыбина Ю.Э. // Сборник трудов конгресса. XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания; Под ред. акад. А.Г. Чучалина – М.: ДизайнПресс, 2017. – С. 188.

55. Заяц Ю.В., Гельцер Б.И. Неврологические и поведенческие расстройства у крыс с экспериментальной коморбидностью хронической обструктивной болезни легких и острой ишемии головного мозга // Сборник

трудов Конгресса. XXVIII Национальный Конгресс по болезням органов дыхания. Москва, 2018. – С. 10.

56. Значення L-аргініну в лікуванні хворих із серцево-судинною патологією [Текст] / М.І. Лутай, В.В. Бугаєнко, О.І. Моїсеєнко [та ін.] // Укр. кардіолог. журн.: науково-практичний журнал. – 2011. – № 4. – С.96-107.

57. Зубаткина О.В. Изменения среднемолекулярного пула веществ при приеме глицина / О.В. Зубаткина, М.Я. Малахова // Эфферентная терапия. – 2000. – Т. 6, № 1. – С. 63–65.

58. Зуйкова А.А. Изменения уровня цинка и его фракций при ХОБЛ / Зуйкова А.А., Шевцова В.И. // Сборник трудов конгресса. XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания; Под ред. акад. А.Г. Чучалина – М.: ДизайнПресс, 2017. – С. 178.

59. Иванова А.Л. Метаболизм препарата глицин / А.Л. Иванова, Ивашин М.Н. и Сергиенко А.В., Савенко И.А. // Международный журнал экспериментального образования. – 2015. – № 2. – С. 37–39.

60. Иванов А. П. Особенности циркадного ритма артериального давления у больных артериальной гипертензией с синдромом обструктивного апноэ во сне, в зависимости от увеличения массы тела / А. П. Иванов, И. А. Эльгардт, В.В. Ростороцкая // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – Т. 11, № 2. – С. 24-28.

61. Игнатова Г. Л. Характеристика нарушений ритма сердца у пациентов с различной степенью тяжести ХОБЛ / Г. Л. Игнатова, В. Н. Антонов, Е. В. Тихонова // Сборник трудов конгресса. XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания; Под ред. акад. А.Г. Чучалина – М.: ДизайнПресс, 2018. – С. 170–171.

62. Игнатова Г.Л. Прогноз летальности у пациентов ХОБЛ с различной степенью тяжести / Игнатова Г.Л., Тихонова Е.В. // Сборник трудов конгресса. XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания; Под ред. акад. А.Г. Чучалина – М.: ДизайнПресс, 2017. – С. 193.

63. Изменение зависимости соотношений стабильных метаболитов

оксида азота в конденсате выдыхаемого воздуха при ХОБЛ на фоне антиоксидантной терапии / И.А. Климанов, С.К. Соодаева, Н.А. Попова и др. // XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания; Под ред. акад. А.Г. Чучалина – М.: ДизайнПресс, 2017. – С. 219.

64. Изменение концентрации растворимой формы молекулы CD8 при обострении ХОБЛ / С.К. Соодаева, Н.И. Кубышева, Л.Б. Постникова и др. // Сборник трудов конгресса. XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания; Под ред. акад. А.Г. Чучалина – М.: ДизайнПресс, 2017. – С. 226.

65. Изменение уровня маркеров воспаления и состояние периферического кровотока в микроциркуляторном русле кожи у больных хронической обструктивной болезнью легких / И.В. Тихонова, А.В. Танканаг, Н.И. Косякова, Н.К. Чемерис // Пульмонология. – 2008. – № 1. – С. 57–61.

66. Имшухаметова А. Н. Влияние муколитической терапии препаратом амброксол-ретард на изменение показателей функции внешнего дыхания у пациентов с обострением ХОБЛ / А. Н. Имшухаметова, Э. А. Гилязова // Сборник трудов конгресса. XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания; Под ред. акад. А.Г. Чучалина – М.: ДизайнПресс, 2018. – С. 184.

67. КАРДИОГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ОБСТРУКТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЛЕГКИХ / Бородина М.А. // Вестник Медицинского стоматологического института. 2017. № 2 (41). С. 38-44.

68. КАРДИОРЕСПИРАТОРНЫЙ КОНТИНУУМ: ОБЩИЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ / Потешкина Н.Г., Трошина А.А., Аджигайтканова С.К., Суворов А.Ю. // Клиническая медицина.- 2017.- Т. 95.- № 10. -С. 875-880.

69. Кароли Н.А. Артериальная гипертензия у пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких / Н.А. Кароли, А.П. Ребров // Клиницист. – 2011. – С. 20–30.

70. Кароли Н.А. Хроническая обструктивная болезнь легких и кардиоваскулярная патология / Н.А. Кароли, А.П. Ребров // Клиницист. – 2007. – № 1. – С. 13–19.

71. Кароли Н.А. Суточное мониторирование артериального давления у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / Н.А. Кароли, Н.А. Сергеева // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2009. – Т. 5, № 1. – С. 64–67.

72. Кароли Н.А. Распространённость патологической жёсткости артерий у пациентов с различной тяжестью хронической обструктивной болезни лёгких / Н.А. Кароли, Г.Р. Долишняя, А.П. Ребров // Сборник трудов конгресса. XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания; Под ред. акад. А.Г. Чучалина – М.: ДизайнПресс, 2017. – С. 195.

73. Карпов Ю.А. Артериальная гипертония у больных с сопутствующими состояниями и заболеваниями: как выбрать оптимальное лечение / Ю.А. Карпов // РМЖ. – 2008. – № 16 (21). – С. 1145–1448.

74. Клестер Е.Б. Функциональные и воспалительные заболевания кишечника у больных ХОБЛ / Е.Б. Клестер, К.В. Клестер, А.В. Бердюгина // Сборник трудов конгресса. XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания; Под ред. акад. А.Г. Чучалина – М.: ДизайнПресс, 2017. – С. 17.

75. КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ / Будневский А.В., Малыш Е.Ю. // Кардиология. - 2017. - Т. 57. - № 4.- С. 89-93.

76. Клинико-функциональные особенности хронической обструктивной болезни легких в ассоциации с патологией сердечно-сосудистой системы у лиц пожилого возраста / Л.П. Авраменко, Н.А. Гурова, Ж.В. Куимова и др. // Успехи геронтологии. – 2009. – Т. 22, № 4. – С. 667–670.

77. КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КОМОРБИДНОГО ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ / Смирнова Л.Е., Смирнова Е.Н., Шехаб Л.Х. // Верхневолжский медицинский журнал. -2018.- № 2.- С. 23-26.

78. Когнитивные и тревожно-депрессивные расстройства у пациентов, госпитализированных по поводу обострения ХОБЛ / Р.Х. Зулкарнеев, Ш.З. Загидуллин, А.А. Закарина и др. // Сборник трудов конгресса. XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания; Под ред. акад. А.Г. Чучалина – М.: ДизайнПресс, 2018. – С. 174–175.

79. Козидубова В.М. Результаты изучения психологических особенностей пограничных расстройств в возрастном аспекте / В.М. Козидубова // Медицинская психология. – 2008. – № 2. – С. 35–38.

80. Козлов Е. В. Тревожно-депрессивные расстройства при коморбидности хронической обструктивной болезни легких и артериальной гипертензии / Е. В. Козлов // Сибирское медицинское обозрение. – 2014. – № 1. – С. 28.

81. Колб, В. Г. Определение церулоплазмينا в сыворотке крови модифицированным методом Ревина [Текст] / В. Г. Колб, В. С. Камышников // Клиническая биохимия. – Минск: Белорусь, 1971. – С. 219 – 220.

82. Комиссарова И.А. Новое лекарство против стресса // Terra medica. – 1996. – № 2. – С. 33–36.

83. Коморбидность при хронической обструктивной болезни легких / Н.А. Кароли, Е.Е. Орлова, А.В. Маркова [и др.] // Терапевт. архив. – 2008. – Т. 80, № 3. – С. 20–23.

84. Коррекция карбоцистеином степени выраженности одышки у пациентов с коморбидной патологией - ХОБЛ в сочетании с АГ / Н. Н. Прибылова, Е. А. Шабанов, В. С. Середин, В. М. Сидорец // Сборник трудов конгресса. XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания; под ред. акад. А.Г. Чучалина – М.: Дизайнпресс, 2018. – С. 28.

85. Шаповалова Т.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких у пациентов кардиологического профиля: проблемы диагностики и лечения / Шаповалова Т.Г., Рябова А.Ю., Пластинина Е.С., Пономарева О.А., Шелобанова, Н.В. Шашина М.М., Закирова В.Б // ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ. – 2016. - Том 9. - Вып. 1. – С. 79-83.

86. Косякова Н. И. Комплексная оценка эффективности бронхолитической терапии при хронической обструктивной болезни легких / Н. И. Косякова, Л. А. Андреева, Е. В. Панкратова // Сборник трудов конгресса. XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания; Под ред. акад. А.Г. Чучалина – М.: ДизайнПресс, 2018. – С. 174-175.

87. Косякова Н.И. Сравнительный анализ эффективности комбинированных бронхолитиков длительного действия при ХОБЛ / Н.И. Косякова // Сборник трудов конгресса. XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания; Под ред. акад. А.Г. Чучалина – М.: ДизайнПресс, 2017. – С.172-173.

88. Кочетова Е.В. Оценка депрессии у коморбидных больных ХОБЛ с язвенной болезнью и ГЭРБ // Здоровье и образование в XXI веке [Эл. Ресурс] Материалы Международной научно-практической конференции DOI 10.17187/9T02-3527.23.

89. Курс легочной реабилитации в сочетании с вакцинацией у больных хронической обструктивной болезнью легких / А. В. Перцев, А. В. Будневский, Е. С. Овсянников // Сборник трудов конгресса. XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания; Под ред. акад. А.Г. Чучалина – М.: ДизайнПресс, 2018. – С. 124.

90. Кушнир Г.М. Особенности психо-эмоционального статуса у больных хронической обструктивной болезнью легких / Г.М. Кушнир, И.В. Кунцевская // Неврология. – 2015. – Т.19, № 2 (71). – С. 14–17.

91. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Губенко, П.Н.

Бабич– К.: Морион, 2000. – 320 с.

92. Ливерко И.В., Гафнер Н.В., Ражабов Х.С. Частота депрессивного синдрома у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких / И.В. Ливерко, Н.В. Гафнер, Х.С. Ражабов // Сб. матер. нац. конгресса по болезням органов дыхания. – 2011. – С. 160-161.

93. Лисова А.Н. Системный анализ психосоматических соотношений у больных хронической обструктивной болезнью легких с артериальной гипертензией / А.Н. Лисова, А.В. Будневский // Вестник новых медицинских технологий. – 2009. – Т. XVI, № 1. – С. 44.

94. Литвин А.Ю. Синдром обструктивного апноэ во время сна: механизм возникновения, клиническое значение, связь с сердечно-сосудистой заболеваемостью, принципы лечения / А.Ю. Литвин, И.Е. Чазова // Кардиол. Вест. – 2009. - № 2. – С. 89-103.

95. Лікування артеріальної гіпертензії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / Л.Н. Приступа, Т.І. Циганкова, О.С. Погорелова [та ін.] // Ліки України. – 2008. – № 7 (123). – С. 62–67.

96. Лукомский Г.И. Бронхопульмонология / Г.И. Лукомский, М.Л. Шулутко, М.Г. Виннер – М.: Медицина, 1982. – 400 с.

97. Лурия Р. А. Внутренняя картина болезни и ятрогенные заболевания / Р.А. Лурия // Медицина. - 2016. - С. 160.

98. Макарова Л.М. Коррекция дезадаптации гипоксического и ишемического генеза фосфорилированным производным глицина / Л.М. Макарова, В.Е. Погорелый, А.А. Озеров // Фармация и фармакология. Приложение 1. - 2015. – С. 62-63.

99. Максимович, К. А. Определение циркулирующих иммунных комплексов при хронических заболеваниях органов дыхания [Текст] / К. А. Максимович, В. В. Желтвай // Информационное письмо. – Киев, 1985. – 3 с.

100. Мартынюк К. И. Влияние ингибитора АПФ периндоприла на функцию дыхания и диффузионную способность легких с учётом I/D

полиморфизма гена АПФ у больных ХОБЛ / Мартынюк К. И., Писаренко С. В., Скалецкая В. В., Колун Т. И. // Сборник трудов конгресса. XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания; Под ред. акад. А.Г. Чучалина – М.: ДизайнПресс, 2018. – С. 185-186.

101. Метаболизм оксида азота при хронической обструктивной болезни легких и ее сочетании с внебольничной пневмонией / Э. Ф. Амирова, У. Р. Фархутдинов, Р. Р. Фархутдинов, Г. М. Киреева // Сборник трудов конгресса. XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания; Под ред. акад. А.Г. Чучалина – М.: ДизайнПресс, 2018. – С. 180.

102. МАТЕМАТИКО-СТАТИСТИЧНИЙ АНАЛІЗ ПРОГНОЗУВАННЯ СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ СТАНУ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ З СУПУТНЬОЮ ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ / Капустник В.А., Істоміна О.В., Зайцева О.В. // Вестник проблем биологии и медицины.-2017. -Т. 1.- № 2 (136).-С. 132-136.

103. Мещерякова Н.Н. Депрессивные изменения у больных хронической обструктивной болезнью легких и влияние на них методов легочной реабилитации / Н.Н. Мещерякова, А.С. Белевский // Пульмонология. – 2015. - № 25(1). – С. 64-67.

104. Молекулярные маркеры функции эндотелия и состояние системы гемостаза у больных профессиональной хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от производственного фактора риска / Л. А. Шпагина, О. С. Котова // Сборник трудов конгресса. XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания; Под ред. акад. А.Г. Чучалина – М.: ДизайнПресс, 2018. – С. 120.

105. Молекулярные механизмы патогенеза хронической обструктивной болезни легких: роль генов иммунного ответа и системного воспаления / Г. Ф. Корытина, Л. З. Ахмадишина, Т. В. Викторова и др. // Сборник трудов конгресса. XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания; Под ред. акад. А.Г. Чучалина – М.: ДизайнПресс, 2018. – С.

168.

106. Моногарова Н. Е. Психосоматические расстройства у пациентов с ХОБЛ / Н. Е. Моногарова, А. В. Семендяева, Э. В. Бухтияров // Сборник трудов конгресса. XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания; Под ред. акад. А.Г. Чучалина – М.: ДизайнПресс, 2018. – С.170-171.

107. Мостовий, Ю. М. Хронічне обструктивне захворювання легень та артеріальна гіпертензія: особливості клінічного перебігу, тактика лікування [Текст] / Ю. М. Мостовий, Л. В. Распутіна // Укр. пульмонол. журн. – 2010. – № 1. – С. 23.

108. МОЖЛИВІ ПРЕДИКТОРИ ДЕПРЕСИВНОГО СИНДРОМУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ / Перцева Т.О., Конопкіна Л., Губа Ю.В. // Медичні перспективи.- 2018.- Т. 23. -№ 2-1.- С. 41-45.

109. Никитин В. А. Оценка системного воспаления у больных ХОБЛ с артериальной гипертензией / В. А. Никитин, А. В. Попов // Сборник трудов конгресса. XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания; Под ред. акад. А.Г. Чучалина – М.: ДизайнПресс, 2018. – С. 26.

110. Овчаренко С.И. Использование кардиоселективных β -адреноблокаторов у пациентов с артериальной гипертонией и/или ИБС и сопутствующим бронхообструктивным синдромом / С.И. Овчаренко, И.В. Литвинова, В.И. Маколкин // Терапевт. архив. – 2007. – № 9. – С. 12–18.

111. Овчаренко С.И. Тревога и депрессия при хронической обструктивной болезни легких / С.И. Овчаренко, Я.К. Галецкайте // Приложение Consilium medicum: Болезни органов дыхания. – 2012. – С. 23-26.

112. Овчинников А.А. Эндоскопическая диагностика и терапия хронического обструктивного бронхита / Хроническая обструктивная болезнь легких / Под ред. А.Г. Чучалина. – М., 1998. – С. 423-436.

113. Ольбинская Л.И., Белов А.А., Опаленков Ф.В. Суточный профиль артериального давления при хронических обструктивных заболеваниях

легких и при сочетании с артериальной гипертензией // Российский кардиологический журнал. – 2000. – Т. 22, № 2. – С. 20-25.

114. Оценка вклада комплекса генов ферментов антиоксидантной защиты и регуляторов их транскрипции в развитие и прогрессирование хронической обструктивной болезни легких / Ю. Г. Азнабаева, Г. Ф. Корытина, Л. З. Ахмадишина и др. // Сборник трудов конгресса. XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания; Под ред. акад. А.Г. Чучалина – М.: ДизайнПресс, 2018. – С.169.

115. ОЦЕНКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СПИРОМЕТРИИ / Невзорова В.А., Захарчук Н.В., Бродская Т.А., Сарафанова Н.С., Гулиев А.А. // Сибирское медицинское обозрение. - 2018. -№ 2 (110). -С. 18-24.

116. ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ ОБСТРУКТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ (ХОЗЛ) В СОЧЕТАНИИ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ Киселевич М.М., Киселевич В.М., Строев Л.В., Толстых Е.А. В сборнике: Инновационные технологии в науке и образовании сборник статей VIII Международной научно-практической конференции. 2018. С. 270-273.

117. ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ З СУПУТНІМИ СОМАТОПСИХІЧНИМИ ЗМІНАМИ / Dovgan A.O., Konstantynovych T.V., Mostova O.P., Dovgan O.V. // Biomedical and Biosocial Anthropology.- 2017.- № 1 (28). -С. 135-140.

118. *Перцева, Т.А.* Противовоспалительная терапия при ХОБЛ: возможные пути оптимизации // Здоров'я України. – 2008. – № 16 (1). – С. 44–45.

119. Показатели артериального давления и распространенность артериальной гипертензии у больных акромегалией с обструктивным апноэ

во время сна / У. А. Цой, Л. С. Коростовцева, Ю. В. Свиряев и др. // Артериальная гипертензия. – 2015. – Т. 21, № 4. – С. 416-425.

120. Показатели неспецифического воспаления у больных гипертонической болезнью / Е.В. Ощепкова, В.А. Дмитриев, В.Н. Титов [и др.] // Терапевт. архив. – 2007. – № 12. – С. 18–25.

121. Попкова А.С. Особенности показателей артериального давления по данным суточного мониторирования у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / А.С. Попкова, Н.С. Сметнева, Н.П. Игонина // Современные проблемы науки и образования. – 2013. - № 5. – С. 361-366.

122. Практическое значение интегральной оценки системных проявлений при ХОБЛ / Э.Д. Поздеева, Д.М. Габитова, Т.М. Ильясова, Г.Х. Ахмадуллина // Сборник трудов конгресса. XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания; Под ред. акад. А.Г. Чучалина – М.: ДизайнПресс, 2017. – С.172.

123. Применение биоадаптивной саморегуляции организма у больных хронической обструктивной болезнью легких на фоне гипертонической болезни / М.М. Юсупалиева, М.Н. Гришин, В.М. Савченко, Т.В. Туровская // Сборник трудов конгресса. XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания; Под ред. акад. А.Г. Чучалина – М.: ДизайнПресс, 2017. – С. 123.

124. Проблема полиморбидности при сочетании хронической обструктивной болезни легких и некоторых сердечно-сосудистых заболеваний / Л.Л. Коррейя и др. // Научные ведомости Белгородского государственного медицинского университета. – 2013. – Т.21, № 4 (147). – С. 12-17.

125. ПРОБЛЕМЫ РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ БРОНХООБСТРУКТИВНОЙ ПАТОЛОГИИ У КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ. ОБЗОР СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ОПРОСНИКОВ И ОСОБЕННОСТИ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С

дыхательных путей / М. И. Смирнова, В. М. Горбунов, А. С. Курехян и др. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2018. – Т. 14, № 6. – С. 816-825.

133. Распутіна, Л. В. Коморбідність неспецифічних захворювань органів дихання та серцево-судинної системи в практиці лікаря [Текст] / Л. В. Распутіна // Укр. пульмонол. журн. — 2011. — № 4 — С. 25–27.

134. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов / Под ред. И.Е.Чазовой, Л.Г. Ратовой, С.А. Бойцова, Д.В. Небиеридзе // Системные гипертензии. – 2013. - № 3. – С. 5 -26.

135. Рекомендации по лечению артериальной гипертонии ESH/ESC 2013 // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 1. – С. 7–94.

136. Респираторная поддержка у пациентов с синдромом перекреста / А.В. Маркин, И.Я. Цеймах, Я.Н. Шойхет // Астраханский медицинский журнал. – 2013. – Том 8. - №2. – С. 26-31.

137. Рогоза А.Н. Суточное мониторирование артериального давления: варианты врачебных заключений и комментарии / А.Н. Рогоза, М.В. Агальцов, М.В. Сергеева // Нижний Новгород; 2005. – 64 с.

138. Сайгитов Р.Т. Качество жизни у больных артериальной гипертензией / Р. Т. Сайгитов, М. Г. Глезер // Проблемы женского здоровья. – 2010. – Т. 5, № 3. – С. 56-66.

139. Сердечно-сосудистые нарушения при синдроме обструктивного сонного апноэ: действительно ли они являются самостоятельным фактором риска смертности больных с этим заболеванием? / Ю.В.Зимин, Р.В.Бузунов // Кардиология.- 1997.-Т.37.-№9.- С. 85-97.

140. СИНДРОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА: БОЛЬШЕ, ЧЕМ «ПРОСТО ХРАП» / Крючкова О. Н., Котолупова О. В., Кадыров Р. М., Ицкова Е. А., Сизова О. А., Жукова Н. В. // Крымский терапевтический журнал. – 2019. - №3. – С.46-50.

141. СИНДРОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНΙΑ: ДВУНАПРАВЛЕННАЯ ВЗАИМОСВЯЗЬ / Литвин А. Ю., Михайлова О. О., Елфимова Е. М., Бугаев Т. Д., Чазова И. Е. // *Consilium Medicum*. – 2015. – Т.17. - №10. – С.34-39.

142. Скибицкий В.В. Влияние комбинированной антигипертензивной терапии на показатели жесткости сосудистой стенки у больных с неконтролируемой артериальной гипертонией и депрессивными расстройствами / В.В. Скибицкий, А.В. Скибицкий, А.В. Фендрикова // *Российский кардиологический журнал*. – 2016. - №4 (132). – С. 76-82. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-4-76-82>.

143. Скибицкий В. В. Эффективность трехкомпонентной антигипертензивной терапии у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертонией и депрессивными расстройствами / В. В. Скибицкий, А. В. Фендрикова, А. В. Скибицкий // *Терапевтический архив*. – 2017. – Т. 89, № 8. – С. 22-28.

144. Скоробогатова Л.Н. Влияние деманола, глицина и глютаминовой кислоты на биоэлектрическую нестабильность миокарда: Автореф. дис. ... канд. мед. наук:14.00.25/ Морд. гос. ун-т им. Н.П. Огарева. - Саранск, 1998. - 16 с.

145. Слободський В.А. Досвід застосування препарату Тівортін® аспартат при лікуванні пацієнтів зі стабільною стенокардією напруження [Текст] / В.А. Слободський // *Укр. мед. часопис*. – 2009. – № 5(73). – С. 40–43.

146. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ / Ли В.В., Тимофеева Н.Ю., Задионченко В.С., Адашева Т.В., Высоцкая Н.В. // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*.- 2018. -Т. 14.- № 3. -С. 379-386.

147. Соловьева С. Л. Психологические особенности «психосоматической» личностной структуры / С.Л. Соловьева // *Вестник*

клинической психологии. – 2013. - Т. 1, № 2. - С. 199–204.

148. Сомнологические и вегетативные нарушения у больных неврологического профиля с острой сосудистой патологией / И.Г. Рагинене, Ф.А. Ахапкин // Неврология и психиатрия. – 2014. - №49. – С. 12-14.

149. Сочетание обструктивного апноэ сна и артериальной гипертензии: клинические рекомендации Европейского респираторного общества ERS и Европейского общества по изучению артериальной гипертензии ESH / по материалам Parati G., Lombardi C., Hedner J. Et al. ERS // Пульмонология. – 2013. - №2. – С. 11-25.

150. Стальная, И. Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных жирных кислот / И. Д. Стальная // Современные методы в биохимии / Современные методы в биохимии. – Москва, 1977. – С. 63–64.

151. Стальная, И. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Г. Т. Гариашвили // Современные методы в биохимии : Москва, 1977. – С. 66 – 68.

152. Строкова Е.В. Приверженность длительному лечению кардиологических пациентов с легкой и умеренной депрессией: неэффективность антидепрессивной терапии пирлиндолом в рандомизированном исследовании / Е.В. Строкова, Е.А. Наумова, Ю.Г. Шварц // РФК. – 2012. - № 8 (1). – С. 45-50.

153. Существует ли «пульмоногенная гипертензия»? / Палеев Н.Р., Распопина Н.А., Федорова С.И. и др. // Кардиология. – 2002. – № 6. – С. 51-53.

154. Терещинская М.А. Теоретические и практические аспекты применения L-аргинина с целью профилактики цереброваскулярной патологии [Текст] / М.А. Терещинская // Укр. медич. часопис. – 2011. – № 5 (85). – С. 97– 109.

155. Тиганов А.С. Проблема возрастных аспектов депрессивных состояний / А.С. Тиганов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. - № 113 (11)(2). – С. 3-6.

156. Типология расстройств личности и реагирования на заболевание при хронической обструктивной болезни легких [Текст] / С. И. Овчаренко и др. // Пульмонология. — 2013. — № 2. — С. 74–80.

157. ТРЕВОГА И ДЕПРЕССИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ОБСТРУКТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ ВЕНТИЛЯЦИИ ПО ДАННЫМ ПОПУЛЯЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ RESPECT. ЧАСТЬ 2 / Андреева Е.А., Похазникова М.А., Моисеева И.Е., Кузнецова О.Ю., Дегриз Я.М. // Российский семейный врач. - 2017. -Т. 21.- № 4.- С. 15-20.

158. Успешное лечение брадиаритмии, ассоциированной с синдромом обструктивного апноэ во сне, методом создания постоянного положительного давления в дыхательных путях / А.В.Яковлев, Р.В.Бузунов, Н.А.Андрюшина, А.Н.Туров, Н.Ф.Яковлева // Кардиология. – 2013. — № 8. С. 4-12.

159. Факторы тромбогенного риска у госпитализированных больных с обострением хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) / А. Г. Чучалин, И. Я. Цеймах, А. П. Момот и др. // Сборник трудов конгресса. XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания; Под ред. акад. А.Г. Чучалина – М.: ДизайнПресс, 2018. – С. 182.

160. Факторы, влияющие на тяжесть течения хронической обструктивной болезни легких / В.А. Никитин, И.А. Стародубцева, Л.В. Васильева, А.В. Попов // Сборник трудов конгресса. XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания; Под ред. акад. А.Г. Чучалина – М.: ДизайнПресс, 2017. – С. 175.

161. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных с синдромом обструктивного апноэ сна / А.В. Маркин, Т.И. Мартыненко, Г.И. Костюченко, И.Я. Цеймах, Я.Н. Шойхет // Клиницист. – 2014. – №1. – С. 15-21.

162. Фещенко Ю.І. Хронічне обструктивне захворювання легень і супутні депресії та розлади сну / Ю.І. Фещенко, Л.О. Яшина, О.В. Поточняк // Укр. пульмонол. журн. – 2013. - № 3. – С. 33-40.

163. Фещенко, Ю. И. Хроническое обструктивное заболевание легких – актуальная медико-социальная проблема [Текст] / Ю. И. Фещенко // Укр. пульмонолог. журн. – 2011. – № 2. – С. 6.

164. Фролова Е.А. Влияние двойной бронходилатации на течение ХОБЛ / Фролова Е.А. // Сборник трудов конгресса. XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания; Под ред. акад. А.Г. Чучалина – М.: ДизайнПресс, 2017. – С. 176.

165. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующая патология: особенности течения, оценка уровня тревожности и депрессии / С.А. Кожевникова, А.В. Будневский, В.Т. Бурлачук, и др. // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2016. – Т.19, № 4. – С. 119-125.

166. Хроническая обструктивная болезнь легких с легочной гипертензией: особенности течения, выживаемость, предикторы летальности = Chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension: clinical course, survival and mortality predictors / В. В. Гайнитдинова, С. Д. Авдеев // Пульмонология / Рос. респиратор. о-во ; гл. ред. акад. РАМН А. Г. Чучалин. — 2017. — Т. 27, № 3. — С. 357-365.

167. Хронічне обструктивне захворювання легень і супутні депресія та розлади сну / Ю. І. Фещенко та ін. // Укр. пульмонолог. журн. – 2013. – № 3. – С. 33–40.

168. Хронічне обструктивне захворювання легень: особливості прогнозування подальшого перебігу [Текст] / Т. О. Перцева та ін. // Укр. пульмонолог. журн. – 2013. – № 3. – С. 51–56.

169. ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ І ІШЕМІЧНА ХВОРОБА СЕРЦЯ: ПРОБЛЕМИ КОМОРБІДНОСТІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) / Треумова С. И., Петров Е.Е., Бурмак Ю.Г., Іваницька Т.А. // Вестник проблем биологии и медицины. 2017. Т. 3. № 4 (141). С. 66-72.

170. Хурса Р. В. Квази-гипертензия при суточном мониторинговании артериального давления / Р. В. Хурса / Здоровоохранение (Минск). – 2015. – № 7. – С. 27-35.

171. Целесообразность применения компьютерной мониторинговой пульсоксиметрии для скрининга синдрома обструктивного апноэ сна / Бузунов Р.В. // Кардиология. – 2011. — №3. С. 81-85

172. Цвиренко С.Н. Патогенетическое обоснование использования глицина в реабилитации новорожденных с внутриутробной гипотрофией на втором этапе выхаживания: Автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.09/ Ин-т педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины. - Киев, 1995. – 20. – 14 с.

173. Целесообразность применения мониторинговой компьютерной пульсоксиметрии для скрининга синдрома обструктивного апноэ во время сна / Бузунов Р.В. // Кардиология. – 2011. - №3. – С. 81-85.

174. Цфасман А.З. К оценке суточного профиля артериального давления и частоты его возможных вариантов / А.З. Цфасман, Д.В. Алпаев, Е.Г. Шабалина // Медицина труда и промышленная экология. – 2015. - № 1. – С. 13-17.

175. Чазова И.Е. Артериальная гипертензия и хроническая обструктивная болезнь легких / <http://www.consilium-medicum.com>.

176. Чазова И.Е. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов) / И.Е. Чазова, Л.Г. Ратова, С.А. Бойцов // Системные гипертензии. – 2010. - № 3. – С. 5-26.

177. Чучалин А.Г. Качество жизни больных хронической обструктивной болезнью легких в России: результаты многоцентрового популяционного исследования «ИКАР–ХОБЛ // Пульмонология. – 2004. – № 1. – С. 93-102.

178. Чучалин А.Г. Табакокурение и болезни органов дыхания // Русский медицинский журнал. – 2018. – № 22. – С. 81 – 82.

179. Чучалин, А. Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания [Текст] / А. Г. Чучалин // Пульмонология. –

2008. – № 2. – С. 5–10.

180. Чучалин А.Г. РОССИЙСКОЕ РЕСПИРАТОРНОЕ ОБЩЕСТВО. ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ [Текст] / А.Г. Чучалин, С.Н. Авдеев, З.Р. Айсанов, А.С. Белевский [и др.] // Пульмонология. – 2014 – № 3. – С. 15–54.

181. Шабанов Е.А. Корректирующее влияние карбоцистеина на выраженность одышки у пациентов с коморбидной патологией – ХОБЛ в сочетании с АГ / Е.А. Шабанов, Е.А. Ивашкина, Л.В. Заржецкая // Сборник трудов конгресса. XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания; Под ред. акад. А.Г. Чучалина – М.: ДизайнПресс, 2017. – С.136.

182. Швед М.І. Вплив кандесартану на показники добового моніторингу артеріального тиску у хворих із артеріальною гіпертензією у поєднанні з ХОЗЛ / М.І. Швед, О.П. Мазур // Український кардіологічний журнал. – 2008. – № 1 (додаток). – С. 72.

183. Экспериментальная оценка эффективности полисорба, глицина и дитионита натрия при остром крайне тяжелом отравлении этанолом / А.А. Ховпачев, Д.А. Халютин, В.Л. Рейнюк и др. // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2015. – №1. – С. 90–94.

184. Юсупалиева М.М. Климатолечение депрессивных состояний у больных хронической обструктивной болезнью легких / М.М. Юсупалиева, А.У. Юсупалиев // Журнал неврологии и психиатрии. – 2016. - № 11. – С. 106-109.

185. Яковлев А.В. Успешное лечение брадиаритмии, ассоциированной с синдромом обструктивного апноэ во сне, методом создания постоянного положительного давления в дыхательных путях /А.В. ЯКОВЛЕВ, Р.В. БУЗУНОВ, Н.А. АНДРЮШИНА, А.Н. ТУРОВ, Н.Ф. ЯКОВЛЕВА // Кардиология. – 2013. - №8. – С. 100-103.

186. Яковлева Е.В. Влияние глицина на психоэмоциональные и вегетативные нарушения у больных ревматоидным артритом / Е.В. Яковлева // Рецепт. – 2006. – № 2. – С. 103–109.

187. Ячник А.И. Возможности коррекции метаболизма оксида азота при нарушениях легочного кровообращения [Текст] / А.И. Ячник // Здоров'я України. – 2010. – № 2 (червень). – С. 31.

188. Abdelhamed A.I. Effect of an L-arginine-enriched medical food (HeartBars) on endothelial function and platelet aggregation in subjects with hypercholesterolemia [Text]/ Abdelhamed A.I., Reis S.E., Sane D.C. et al. // Am. Heart J.– 2003. – № 145(3). – P. E15.

189. Acute exacerbations of COPD in the United States: inpatient burden and predictors of costs and mortality / P.N. Perera, E.P. Armstrong, D.L. Sherrill et al. // COPD. – 2012. – Vol. 9, № 2. – P. 131–141.

190. Acute mental stress elicits delayed increases in circulating inflammatory cytokine levels / A. Steptoe, G. Willemsen, N. Owen et al. // Clin Sci (Lond). 2001. – Vol. 101, № 2. – P. 185-192. <https://doi.org/10.1042/cs1010185>.

191. Adherence to maintenance-phase antidepressant medication as a function of patient beliefs about medication / J.E. Aikens, D.E. Jr. Nease, D.P. Nau et al.// Annals of Family Medicine. – 2005. – Vol.3. – P. 23-30. <https://doi.org/10.1370/afm.238>.

192. A double-blind, crossover study of Doxazosin and Enalapril on peripheral vascular tone and nocturnal blood pressure in sleep apnea patients / D. Zou, L. Grote, D.H. Eder, et al. // Sleep. – 2010. – Vol. 11. – P. 325-8.

193. Analysis of nitrate, nitrite, and nitrite/nitrate in biological fluids / L.C. Green, D.A. Wagner, G. Glogowski [et al.] // Analyt. Biochem. – 1982. – Vol. 126. – P. 131–138.

194. Anxiety and depression in COPD: current understanding, unanswered questions, and research needs [Text] / J. Maurer et al. // Chest. – 2008. – Vol. 134, Suppl. 4. – P. 43–56.

195. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure

Control / SPRINT Research Group., J.T. Jr. Wright, J.D. Williamson, P.K. Whelton et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 373 (22). – P. 2103-2116. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1511939>.

196. A reliable index for the prognostic significance of blood pressure variability / L. Mena, S. Pintos, N.V. Queipo et al.// *J. Hypertens.* – 2003. – Vol. 23. – P. 505-11. doi:10.1097/01.hjh.0000160205.81652.5a.

197. Association of hypertension and sleep-disordered breathing / E.O. Bixler, A.N. Vgontzas, H.M. Lin et al. // *Arch. Intern. Med.* – 2000. – Vol. 160(15). – P. 2289–2295.

198. Are patients with COPD psychologically distressed? / Wagena E.J., Arridell W.A., Wouters E.F.M. et al. // *Eur. Respir. J.* – 2005. – Vol. 26, № 2. – P. 242-248.

199. Azra M. Arterial stiffness is related to systemic inflammation in essential hypertension / M. Azra, J. Feely, M. Azra // *Hypertension.* – 2005. – N. 46. – P. 1118–1122.

200. Bednarz B. Effects of oral L-arginine supplementation on exercise-induced QT dispersion and exercise tolerance in stable angina pectoris [Text] / B. Bednarz, R. Wolk, T. Chamiec // *Int. J. Cardiol.* – 2000. – №75(2–3). – P. 205–210.

201. Blood pressure control by home monitoring meta-analysis of randomised trials / F.P. Cafppuccio, S.M. Kerry, L. Foorbes, A. Donald // *BMJ.* – 2004. – Vol. 329. – P. 145.

202. Blood pressure-lowering efficacy and safety of perindopril/indapamide/amlodipine single-pill combination in patients with uncontrolled essential hypertension: a multicenter, randomized, double-blind, controlled trial / J.J. Mourad, C. Amodeo, M. de Champvallins et al. // *J. Hypertens.* - 2017. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001359>.

203. Blood pressure variability is independent of systolic pressure in adolescent and young adult patients undergoing hemodialysis / J. Da, Z. Zhang, Y. Shen. et al. // *Pediatr Res.* - 2018. - Vol. 83(3). – P. 615-21. doi:10.1038/pr

.2017.293.

204. BODE index versus GOLD classification for explaining anxious and depressive symptoms in patients with COPD – a cross-sectional study / G.C. Funk, K. Kirchheiner, O.C. Burghuber et al. // *Respir. Res.* – 2009. – Vol. 10, № 1. – P. 1.

205. Böger R.H. The pharmacodynamics of L-arginine [Text] / R.H. Böger // *J. Nutr.* – 2007. – № 137 (6 Suppl 2). – P. 1650S-1655S.

206. Bryan N.S. Discovery of the nitric oxide signaling pathway and targets for drug development [Text] / N.S. Bryan, K. Bian, F. Murad // *Frontiers in Bioscience.* – 2009. – № 14. – P. 1–18.

207. Call to action on use and reimbursement for home blood pressure monitoring: executive summary: a joint scientific statement from the American Heart Association, American Society of Hypertension; and Preventive Cardiovascular Nurse Association / Pickering T.G., Miller N.H., Ogedegbe G., Krakoff L.R., Artinian N, T Goff D American Heart Association; American Society of Hypertension; Preventive Cardiovascular Nurse Association. // *Hypertension.* – 2008. – Vol. 52. – P. 1–9.

208. Cardiovascular prognosis of "masked hypertension" detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients / G. Bobrie, G. Chatellier, N. Genes et. al. // *JAMA.* - 2004. - № 291. – P. 1342-1349.

209. Chatterjee A. Endothelial nitric oxide (NO) and its pathophysiologic regulation / A. Chatterjee, J.D. Catravas // *Vascul. Pharmacol.* – 2008. – № 49 (4–6). - P. – 134–140.

210. Cleland J.A. Associations of depression and anxiety with gender, age, health-related quality of life and symptoms in primary care COPD patients / J.A. Cleland, A.J. Lee, S. Hall // *Fam. Pract.* – 2007. – Vol. 24, № 3. – P. 217–223.

211. COPD and the Risk of Depression / Schneider C. et al. // *Chest.* – 2010. – Vol. 137. – P. 343-47. doi: 10.1378/chest.09-0614.

212. C-reactive protein and the risk of developing hypertension / H.D. Sesso, J.E. Buring, G.J. Blake et al. // *GAMA.* – 2003. – Vol. 290. – P. 2945–2951.

213. Self-measurement of blood pressure in clinical trials and therapeutic application / T. Denolle, B. Waeber, S. Kjeldsen et al. // *Blood Press Monit.* – 2000. – Vol. 5. – P. 145–149.

214. Depressive symptoms and chronic obstructive pulmonary disease: effect on mortality, hospital readmission, symptom burden, functional status, and quality of life / T.P. Ng, M. Niti, W.C. Tan et al. // *Arch. Intern. Med.* – 2007. – Vol. 167, № 1. – P. 60-67.

215. Depression and clinical inertia in patients with uncontrolled hypertension / N. Moise, K.W. Davidson, W. Chaplin et al. // *JAMA Intern. Med.* – 2014. – P. 115. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.115>.

216. Diez J.M. Comorbidities in COPD / J. M. Diez, T. G. Garcia, L. P. Maestu // *Arch. Bronconeumol.* – 2010. – Vol. 46. – P. 20–25.

217. DISTINCTIVE SIGNS OF CARDIAC REMODELING IN COPD PATIENTS WITH CONCOMITANT CORONARY HEART DISEASE WITH DEVELOPING PULMONARY HYPERTENSION / Hetman O., Krakhmalova O. // *Sciences of Europe*. 2018. № 25-1 (25). C. 30-36.

218. Effectiveness of blood pressure control outside the medical setting / J.R. Banegas, J. Segura, J. Sobrino et al. // *Hypertension*. – 2007. – Vol. 49. – P. 62–68.

219. Fagard R.H. Prognostic significance of blood pressure measured in the office, home and during ambulatory monitoring in older patients in general practice / R.H. Fagard, B.C. Van Den, P. De Cort // *J. Hypertens.* – 2005. – Vol. 19. – P. 801–807.

220. Fagard R.H. Incidence of cardiovascular event in whitecoat, masked and sustained hypertension versus true normotension: a meta-analysis / R.H. Fagard, V.A. Cjrnellissen // *J. Hypertens.* - 2007. – Vol. 25. – P. 2193–2198.

221. Glycine receptors contribute to cytoprotection of glycine in myocardial cells / R. Qi, J.Y. Zhang, D.X. Lu et al. // *Chin. Medl. J.* - 2007. – Vol. 120, № 10. - P. 915-921.

222. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD): Updated. – 2016. - 80 p.

223. Guder W. List of Analytes; Pre-analytical Variables. In: Samples: From the Patient to the Laboratory [Text] / W. Guder, S. Narayanan, H. Wisser // Darmstadt. – GIT-Verlag. – 1996. – P. 48 – 64.

224. Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G., Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz et al. / ESH/ESC J. Hypertens. – 2013. – Vol. 31 (7). - P. 1281–1357.

225. How to measure home blood pressure: recommendations for healthcare professionals and patients / J.E. Sharman, F. Howes, G.A. Head et al. // Aust Fam Physician. – 2016. – Vol. 45(1). – P. 31-4.

226. Increase in fasting vascular endothelial function after short-term oral L-arginine is effective when baseline flow-mediated dilation is low, a meta-analysis of randomized controlled trials [Text] / Bai Y., Sun L., Yang T. et al. // Am. J. Clin. Nutr. – 2009 – № 89(1). – P. 77-84.

227. Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6 and TNF- α) and essential hypertension / L.E. Bautista, L.M. Vera, I.A. Arenas et al. // J. Hum. Hypertens. – 2005. – Vol. 19, № 2. – P. 149–154.

228. Inflammation and endothelial function: direct vascular effects of human C-reactive protein on nitric oxide bioavailability / B.R. Clapp, G.M. Hirschfield, C. Storry et al. // Circulation. – 2005. – Vol. 111, №. 12. – P. 1530–1536.

229. Kario K. Obstructive sleep apnea syndrome and hypertension: ambulatory blood pressure / K. Kario // Hypertens. Res. – 2009. – Vol. 32. – P. 428-432.

230. Lanfranchi P. Obstructive sleep apnea and vascular disease / P. Lanfranchi, V.K. Somers // Respir. Res. – 2001. – Vol. 2(6). – P. 315–319.

231. L-arginine-induced hypotension / A. J. Petros, A. M. Hewlett, R. G. Bogle et al. // *Lancet*. – 1991. – Vol. 337. – P. 1044–1045.
232. L-Glycine: a novel antiinflammatory, immunomodulatory, and cytoprotective agent / Zhong Z., Wheeler M., Li X. et al. // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. – 2003; 6 (2): 229–40.
233. Mortality in COPD: role of comorbidities / D.D. Sin, N.R. Anthonisen, J.B. Soriano et al. // *Eur. Respir. J.* – 2006. – Vol. 28, № 6. – P. 1245-1257.
234. Night-time and diastolic hypertension are common and underestimated conditions in newly diagnosed apnoeic patients / J.P. Baguet, L. Hammer, P. Levy et al. // *J. Hypertens.* – 2005. – Vol. 23(3). – P. 521–527.
235. Novy spôsob stonoveni cirkulaicich imunocomplexu v lidskych serech [Text] / V. Haskova, N. Basyk, K. Petkova // *Casop.Lek.Cesh.* – 1977. – 116.- № 14. – S. 436 – 437.
236. O. Brien E., Asmar R., Beilin L. et.al.; on behalf of the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension recommendations for conventional. ambulatory and home blood pressure measurement// *J. Hypertens.* - 2003. – Vol. 21. - P. 821-848.
237. Occurrence and prognostic significance of ventricular arrhythmia is related to pulmonary function: a study from "men born in 1914," Malmo, Sweden / G. Engström, P. Wollmer, B. Hedblad et al. // *Circulation*. – 2001. – Vol.103. – P. 3086-91.
238. Ogedegbe G. A systematic review of effects of home blood pressure monitoring on medication adherence / G. Ogedegbe, A. Schoenthaler // *J. Clin. Hypertens.* – 2006. – Vol. 8. – P. 174–180.
239. Phillips C.L. Hypertension and obstructive sleep apnea / C.L. Phillips, D.M. O'Driscoll // *Nat Sci Sleep*. – 2013. – Vol. 5. – P. 43–52.
240. Pickering T.G. Masked hypertension a review / T.G. Pickering, K. Kario // *Hypertens Res*. – 2007. – Vol. 30. – P. 479–88.
241. Palatini P. Modulation of 24h blood pressure profiles: a new target for

treatment? / P. Palatini, G. Parati // *J. Hypertens.* – 2005. – Vol. 23. – P.1799–1801.

242. Podoprigora G. Effect of glycine on micro- circulation in pial vessels of rat brain / G. Podoprigora, Y. Nartsissov, P. Aleksandrov // *Bull. Exp. Biol. Med.* – 2005. – Vol. 139 (6). – P. 675–677.

243. Prevalence and risk factors for depressive symptoms in persons with chronic obstructive pulmonary disease / E. Rebecca et al. // *J. Gen Intern Med.* - 2008. - Vol. 23. - P. 1757-1762. doi: 10.1007/s11606-008-0749-z.

244. Prevalence of depressive symptoms in Japanese male patients with chronic obstructive pulmonary disease / Y. Hayashi, H. Senjyu, A. Iguchi et al. // *Psychiatry Clin. Neurosci.* – 2011. – Vol. 65, № 1. – P. 82–88.

245. Punjabi N.M. The epidemiology of adult obstructive apnea / N.M. Punjabi // *Proc. Am. Thorac. Soc.* – 2008. – Vol. 5(2). – P. 136–143.

246. Relationship between sleep apnea syndrome and sleep blood pressure in patients without hypertension / H. Sekizuka, K. Kida, Y.J. Akashi, et al. // *J. Cardiol.* – 2010. – Vol. 55. P. 92-8.

247. Roberts J. D. Jr. Inhaled nitric oxide / J. D. Jr. Roberts, W. M. Zapol // *Semin. Perinatol.* – 2000. – Vol. 24(1). – P. 55 – 58.

248. Rose G. Standartization of observers in blood-pressure measurement. *Lancet.* 1965;7387(285):673-4. doi:10.1016/S0140-6736(65)91827-1.

249. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events / R.B. Berry, R. Budhiraja, D.J. Gottlieb et al. // *J. Clin. Sleep Med.* – 2012. – Vol. 8(5). – P. 597–619.

250. Roush G.C. Diuretics for Hypertension: A Review and Update / G.C. Roush, D.A. Sica // *Am. J. Hypertens.* – 2016. – Vol. 29 (10). – P. 1130-1137. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpw030>.

251. Screening for depression in chronic obstructive pulmonary disease / Julian L. et al. / *COPD.* – 2009. - Vol. 6. – P. 452-458. doi: 10.3109 / 15412550903341463.

252. Stergiou G. On behalf of the Working Group on Blood Pressure Monitoring of the European Society of Hypertension. Self monitoring of blood pressure at home is an important adjunct to clinic measurement / G. Stergiou, T. Mengden, P. Padfield // *BMJ*. – 2004. – № 329. – P. 870–871.

253. Stergiou G.S. Cardiovascular risk prediction based on home blood pressure measurement: the Didima study / G.S. Stergiou, N.M. Baibas, P.G. Kalogeropoulos // *J. Hypertens.* – 2007. – Vol. 25 – P. 1590–1596.

254. Wu G. Amino acids: metabolism, functions, and nutrition // *Amino Acids*. – 2009. – Vol. 37 (1). – P. 1–17.

255. Zhang W. Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) and hypertension: Pathogenic mechanisms and possible therapeutic approaches / W.Zhang, L.Y. Si // *Upsala J. Med. Sci.* – 2012. – Vol. 117(4). – P. 370–382.