

На правах рукописи

Самолук Марина Олеговна

**РОЛЬ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И
ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В ФОРМИРОВАНИИ
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ У БОЛЬНЫХ
ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ**

14.01.04 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Казань – 2020

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Григорьева Наталья Юрьевна – доктор медицинских наук, доцент, и.о. заведующего кафедрой клинической медицины Института биологии и биомедицины ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского»

Официальные оппоненты:

Ослопов Владимир Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней имени профессора С.С. Зимницкого Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Кароли Нина Анатольевна – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры госпитальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация:

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

Защита состоится «16» февраля 2021 г. в 11:00 часов на заседании объединенного диссертационного совета Д 999.190.02 при ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России и ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России на базе ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России по адресу: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д.49

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

Автореферат разослан «__» _____ 20__ г.

Учёный секретарь
диссертационного совета
кандидат медицинских наук, доцент

Лапшина Светлана Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) и окислительный стресс являются важными механизмами формирования и прогрессирования как сердечно-сосудистой, так и бронхолегочной патологии [С.Chrysohoou et al., 2018; М.Е. Safar, 2018]. В частности, это относится к самому распространенному сердечно-сосудистому заболеванию – артериальной гипертензии (АГ), которая в 34,3% случаев сочетается с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [А.О. Конради и др., 2020]. В связи с этим актуальным является изучение патогенетических особенностей сочетанного течения АГ и ХОБЛ, прежде всего состояния функции эндотелия и перекисного окисления липидов (ПОЛ), как начальных механизмов, запускающих каскад патологических реакций, а также способствующих прогрессированию заболеваний [Н. Tomiyama et al., 2018].

Методы исследования функции эндотелия и окислительного стресса основываются на оценке способности продуцировать NO в ответ на воздействие биологически активных веществ (ацетилхолин, брадикинин, норадреналин, аденозинтрифосфат) или физическое (изменение кровотока, гипоксия) воздействие, а также на прямом определении уровня NO и продуктов перекисного окисления липидов, что используется как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях [С.Д. Маянская и др., 2017; Т.В. Степанова и др., 2019; N. Munzel et al., 2018]. Однако до сих пор не определено, какой именно метод оценки функции эндотелия является более приемлемым в клинической практике, способным выявлять более точно даже незначительные, в том числе ранние изменения сосудистой стенки под воздействием патологического процесса. Кроме того, актуальным остается изучение изменений различных параметров под воздействием назначенной терапии, а значит поиск лекарственных препаратов, положительно влияющих не только на гемодинамические изменения, но и на патогенетические механизмы прогрессирования вышеуказанных заболеваний, в основе которых лежит эндотелиальная дисфункция и окислительный стресс.

Согласно Российским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению АГ [РКО, 2020], одним из основных классов антигипертензивных препаратов считаются тиазидные и тиазидоподобные диуретики. Их польза при сопутствующей ХОБЛ обусловлена тем, что они не нарушают вентиляционно-перфузионное отношение в легких, не оказывают влияния на тонус легочных сосудов и бронхов. Однако их использование может вызвать ряд побочных эффектов, таких как гипокалиемия, гипوماгнемия, гиперурикемия, повышение уровня глюкозы сыворотки крови, изменение липидного состава крови [Р. Armario et al., 2018; Ж.Д. Кобалава и др., 2019]. В связи с этим является актуальным поиск наиболее эффективных препаратов из этой группы, положительно влияющих как

на состояние сосудистой стенки, так и на течение ХОБЛ, при этом обладающих минимальными побочными эффектами.

Цель исследования

Изучить выраженность эндотелиальной дисфункции и уровень окислительного стресса у пациентов с сочетанием ХОБЛ и АГ в зависимости от степени бронхиальной обструкции и сердечно-сосудистого риска (ССР).

Задачи диссертационного исследования

1. Провести оценку функции эндотелия с помощью пробы с эндотелийзависимой вазодилатацией (ЭЗВД), а также по содержанию эндотелина-1 (ЭТ-1), нитрат (NO_3) и нитрит- (NO_2) ионов в сыворотке крови у пациентов с сочетанием ХОБЛ и АГ.
2. Изучить процессы перекисного окисления липидов во взаимосвязи с нарушением функции эндотелия у пациентов с сочетанием ХОБЛ и АГ и выявить зависимость этих нарушений от уровня ССР и степени бронхиальной проходимости.
3. Исследовать корреляционные взаимосвязи между выраженностью эндотелиальной дисфункции, активностью окислительного стресса, параметрами гемодинамики и факторами сердечно-сосудистого риска у пациентов с сочетанием ХОБЛ и АГ.
4. Провести сравнительную оценку антигипертензивного эффекта, а также влияния на функцию эндотелия, окислительный стресс и давление в легочной артерии хлорталидона и гидрохлортиазида в составе комбинированной антигипертензивной терапии у пациентов с АГ, развивающейся на фоне ХОБЛ, через 1 и 6 месяцев лечения.

Научная новизна исследования

У пациентов с сочетанной патологией ХОБЛ и АГ впервые проведена оценка выраженности процессов перекисного окисления липидов и эндотелиальной дисфункции во взаимосвязи с уровнем ССР и степенью нарушения бронхиальной проходимости, на основании которой показано преимущество определения ЭТ-1 по сравнению с ЭЗВД, уровнем метаболитов азота.

Впервые выявлено более эффективное влияние хлорталидона по сравнению с гидрохлортиазидом на ЭД и ПОЛ при комбинированной терапии АГ у пациентов с ХОБЛ.

Практическая ценность работы

У пациентов с сочетанием ХОБЛ и АГ важное значение имеет диагностика изменений функции эндотелия с помощью определения уровня ЭТ-1 и конечных продуктов окислительного стресса, отражающих выраженность патологических процессов, происходящих при сочетанном течении заболеваний. Положительное

влияние хлорталидона на ЭД, ПОЛ и отсутствие негативного влияния на бронхиальную обструкцию позволяет использовать его в составе комбинированной терапии АГ у пациентов с ХОБЛ.

Основные положения, выносимые на защиту

1. При сравнительном исследовании показателей, характеризующих функцию эндотелия у пациентов с сочетанием ХОБЛ и АГ, уровень эндотелина-1 имеет большую корреляционную взаимосвязь с уровнем ССР и степенью бронхиальной обструкции, чем проба с эндотелийзависимой вазодилатацией и определение нитрат-(NO₃) и нитрит-(NO₂) ионов в сыворотке крови.
2. Хроническая обструктивная болезнь легких при формировании АГ оказывает отрицательное влияние на функцию эндотелия и уровень окислительного стресса, степень нарушения которых коррелирует с выраженностью бронхиальной обструкции и степенью ССР.
3. Применение диуретика хлорталидона в составе комбинированной терапии АГ у пациентов с ХОБЛ приводит к выраженному гипотензивному эффекту, снижению показателей окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции, а также уменьшению давления в легочной артерии.

Личный вклад автора

Личный вклад автора состоит в анализе литературных источников, постановке цели и определении задач, идеи и дизайна исследования, отборе пациентов с учетом анамнеза заболевания и жизни, проведении объективного обследования, анализе результатов инструментальных и лабораторных методов исследования, формировании базы данных, статистической обработке и анализе результатов, написании диссертации.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность терапевтического отделения и отделения плановой кардиологии ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №5» Нижегородского района г. Нижнего Новгорода, а также в учебный процесс кафедры факультетской и поликлинической терапии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России.

Степень достоверности результатов

Достоверность результатов исследования определена достаточным количеством пациентов, использованием современных методов обследования и статистической обработки полученных результатов. Выводы и практические рекомендации соответствуют полученным результатам. Проведено сопоставление собственных результатов с современными данными отечественных и зарубежных исследователей по данной тематике, описанных в литературе.

Апробация работы

Основные результаты исследования были доложены и обсуждены на IV съезде терапевтов Приволжского федерального округа г.Н.Новгород (20.04.2017); 23 Нижегородской сессии молодых ученых г.Н.Новгород (22.05.2018); V Всероссийской конференции молодых ученых и студентов с международным участием «VolgaMedScience» г.Н.Новгород (14.03.2019); IX Международной конференции Евразийской Ассоциации Терапевтов г.Санкт-Петербург (17.10.2019); VI Всероссийской конференции молодых ученых и студентов с международным участием «VolgaMedScience» г.Н.Новгород (17.03.2020).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, в том числе из них 6 статей в журналах, рекомендованных Высшей Аттестационной комиссией (ВАК) при Министерстве науки и высшего образования РФ.

Объём и структура диссертации

Диссертация имеет вид рукописи, изложена на 127 страницах машинописного текста. Включает в себя введение, обзор литературы, описание материала и методов исследования, 2 главы собственных результатов исследования, обсуждение, выводы, практические рекомендации. Список использованной литературы включает 147 источников, в их числе 69 отечественных и 78 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 14 рисунками и 23 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

В работе приводится анализ результатов обследования и лечения 150 пациентов. Исследование выполнено на кафедре факультетской и поликлинической терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кардиологического и терапевтического отделений ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 5» г. Нижнего Новгорода. Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО НижГМА Минздрава России (протокол № 10 от 25.12.2017).

Исследование включало в себя два этапа (Рисунок 1). На первом этапе в исследование включены 150 пациентов, которые в соответствии с поставленным диагнозом были разделены на три группы: группа 1 (основная) представлена пациентами с сочетанной патологией ХОБЛ и АГ; группа 2 (группа контроля) представлена пациентами с АГ; группа 3 (группа контроля) – пациентами с ХОБЛ. Основная группа в свою очередь была разделена на подгруппы по степени тяжести обструктивных нарушений ХОБЛ и ССР.

Второй этап исследования представлял собой проспективное исследование с разделением на две группы. В качестве основного антигипертензивного препарата пациентам 1 группы назначался комбинированный препарат азилсартана медоксомила 40 мг + хлорталидона 12,5 мг (Эдарби КЛЮ, Такеда, Япония), 2 группы – азилсартана медоксомил 40 мг (Эдарби, Такеда, Япония) и гидрохлортиазид 12,5 мг (Валента фармацевтика ПАО, Россия).

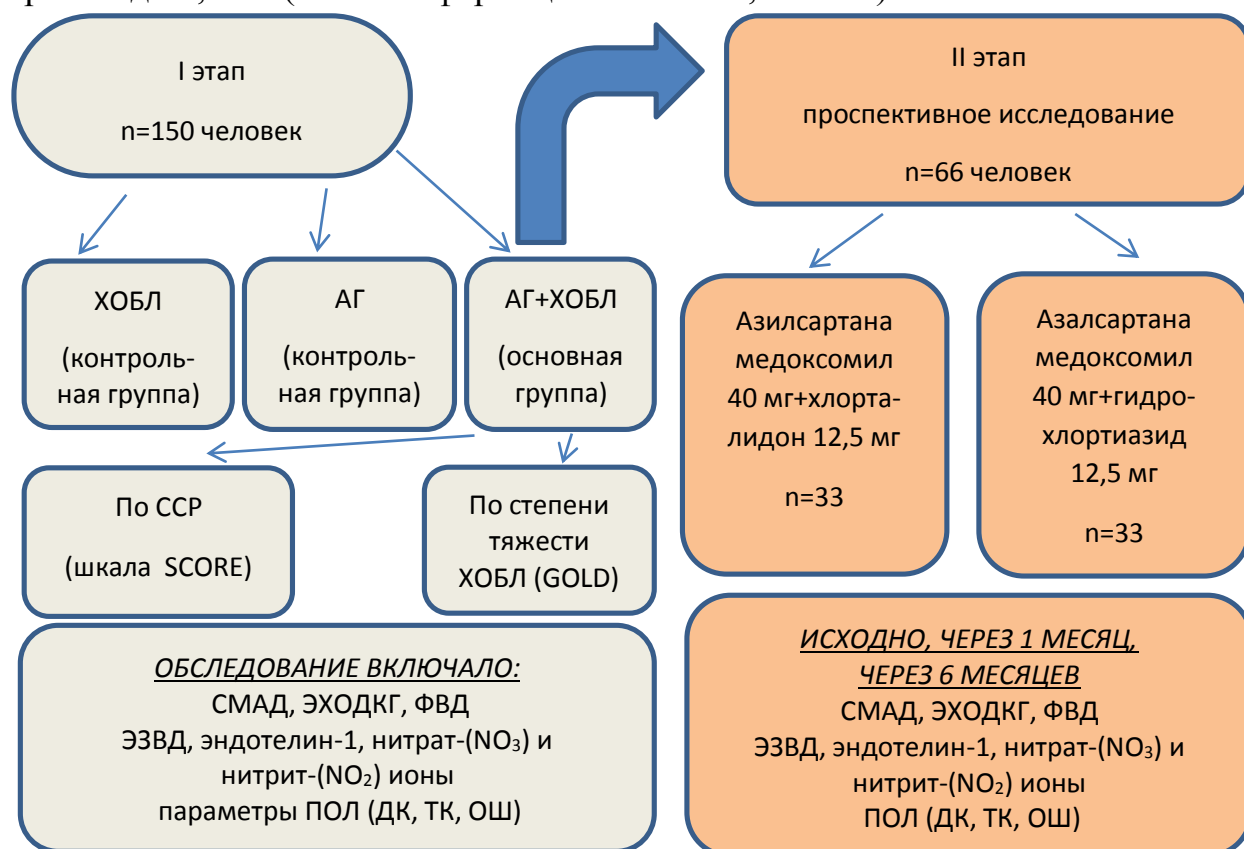


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Критериями включения явились: артериальная гипертония 1-3 степени; ХОБЛ по GOLD 1-3 степени вне обострения; добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения явились: возраст младше 18 лет; вторичная артериальная гипертония (почечная, эндокринная, гемодинамическая, центрогенная, экзогенная); острые формы ИБС; ХСН со сниженной фракцией выброса и IV ФК; клапанная болезнь сердца с гемодинамически значимыми нарушениями; ХОБЛ в стадии среднетяжелого и тяжелого обострения; тяжелая сопутствующая патология; онкологические заболевания; беременность, лактация; бронхиальная астма; пациенты, перенесшие острые воспалительные заболевания в течение месяца до начала исследования.

Средний возраст пациентов, включенных в I этап исследования, составил в группе 1 (АГ+ХОБЛ) – 55 [48;62] лет, в группе 2 (АГ) – 57 [51;66] лет, в группе

3 (ХОБЛ) – 52 [45;57]. Статистическая разница между группами по возрасту, полу, длительности течения и тяжести заболеваний отсутствовала (Таблица 1).

Таблица 1 – Общая характеристика пациентов, участвующих в I этапе исследования

Показатель	Группа 1 (АГ+ХОБЛ) n=67	Группа 2 (АГ) n=52	Группа 3 (ХОБЛ) n=31	p
Мужчины, абс. (% в группе)	35 (52,24%)	33 (63,46%)	21(67,74 %)	0,26
Женщины, абс. (% в группе)	32 (47,76%)	19 (36,54%)	10 (32,26%)	
Средний возраст, лет	55 [48;62]	57 [51;66]	52 [45;57]	0,07
Длительность течения АГ, лет	6,5 [4;7,5]	8,3 [6;11]	-	0,15
Длительность течения ХОБЛ, лет	14 [11;16]	-	9,1 [3,5;13]	0,06
АГ 1 ст., абс. (% в группе)	18 (26,86%)	18 (34,61%)	-	0,36
АГ 2 ст., абс. (% в группе)	46 (68,66%)	29 (55,77%)	-	0,15
АГ 3 ст., абс. (% в группе)	3 (4,48%)	5 (9,62%)	-	0,27
ХОБЛ по GOLD 1 ст., абс. (% в группе)	22 (32,84%)	-	7 (22,58%)	0,30
ХОБЛ по GOLD 2 ст., абс. (% в группе)	23 (34,32%)	-	16 (51,62%)	0,10
ХОБЛ по GOLD 3 ст., абс. (% в группе)	22 (32,84%)	-	8 (25,8%)	0,48
САТ <10, абс. (% в группе)	46 (68,66%)	-	24 (77,42%)	0,37
САТ ≥10, абс. (% в группе)	21 (31,34%)	-	7 (22,58%)	
mMRC <2, абс. (% в группе)	57 (85,07%)	-	24 (77,42%)	0,35
mMRC ≥2, абс. (% в группе)	10 (14,93%)	-	7 (22,58%)	
ИК, пачек/лет	17,5 [14;23]	-	15 [17;20]	0,29
Группа А по GOLD., абс. (% в группе)	30 (44,78%)	-	15 (48,39%)	0,74
Группа В по GOLD., абс. (% в группе)	15 (22,38%)	-	8 (25,81%)	0,71
Группа С по GOLD., абс. (% в группе)	22 (32,84%)	-	8 (25,8%)	0,48
Умеренный ССР (шкала SCORE)	11 (16,42%)	17 (32,69%)	-	0,05
Высокий ССР (шкала SCORE)	44 (65,67%)	33 (63,46%)	-	0,85
Очень высокий ССР (шкала SCORE)	12 (17,91%)	2 (3,85%)	-	0,02

Примечание: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Ме [25p; 75p]), и абсолютного числа пациентов (% от общего числа), p – статистическая значимость различий между исследуемыми группами.

В проспективное исследование включены 66 пациентов с сочетанием ХОБЛ и АГ, которые методом свободного конвертирования были разделены на две группы. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, тяжести основной патологии (Таблица 2). Исходно пациенты получали антигипертензивную терапию различными классами антигипертензивных препаратов, в том числе ингибиторами АПФ, бета-адреноблокаторами, однако целевой уровень АД – меньше 130/80 мм рт. ст. согласно Европейским рекомендациям 2018 года и Российским рекомендациям 2020 года по АГ – не был достигнут, поэтому эти препараты у всех пациентов были отменены. В терапии ХОБЛ, согласно клиническим рекомендациям GOLD 2019 года, использовались бета₂-агонисты, М-холинолитики, ингаляционные глюкокортикостероиды или комбинация указанных классов бронхолитических препаратов. Терапия была эффективной, все пациенты находились вне обострения ХОБЛ, поэтому дозы препаратов в ходе исследования не менялись. Клиническое, инструментальное и лабораторное исследование проводилось трижды: исходно, через 1 и 6 месяцев лечения.

Таблица 2 – Общая характеристика пациентов, участвующих во II этапе исследования

Показатель	Группа 1 (Азил+ХТЛ) n=33	Группа 2 (Азил+ГХТ) n=33	p
Мужчины, абс. (% в группе)	15 (45,45%)	20 (60,6%)	0,22
Женщины, абс. (% в группе)	18 (54,55%)	13 (39,4%)	
Средний возраст, лет	60 [54;61]	54 [47;60]	0,14
Длительность течения АГ, лет	6 [4;7]	6,5 [5;8]	0,77
Длительность течения ХОБЛ, лет	14 [11;15]	15 [12;17]	0,45
АГ 1 ст., абс. (% в группе)	12 (36,36%)	6 (18,18%)	0,17
АГ 2 ст., абс. (% в группе)	19 (57,58%)	26 (78,79%)	0,11
АГ 3 ст., абс. (% в группе)	2 (6,06%)	1 (3,03%)	0,50
ИК, пачек/лет	20 [14;24]	17 [16;19]	0,61
ХОБЛ по GOLD 1 ст., абс. (% в группе)	10 (30,30%)	12 (36,37%)	0,60
ХОБЛ по GOLD 2 ст., абс. (% в группе)	13 (39,40%)	10 (30,30%)	0,76
ХОБЛ по GOLD 3 ст., абс. (% в группе)	10 (30,30%)	11 (33,33%)	0,18
САТ <10, абс. (% в группе)	21 (63,64%)	24 (57,57%)	0,43
САТ ≥10, абс. (% в группе)	12 (36,36%)	9 (42,43%)	

Продолжение таблицы 2

Показатель	Группа 1 (Азил+ХТЛ) n=33	Группа 2 (Азил+ГХТ) n=33	p
mMRC < 2, абс. (% в группе)	27 (81,82%)	29 (87,88%)	0,73
mMRC ≥ 2, абс. (% в группе)	6 (18,18%)	4 (12,12%)	
Умеренный ССР (шкала SCORE)	4 (12,12%)	7 (21,21%)	0,51
Высокий ССР (шкала SCORE)	22 (66,67%)	21 (63,64%)	0,95
Очень высокий ССР (шкала SCORE)	7 (21,21%)	5 (15,15%)	0,75

Примечание: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [25p; 75p]), и абсолютного числа пациентов (% от общего числа), p – статистическая значимость различий между исследуемыми группами.

Диагноз АГ был поставлен на основании установленных критериев согласно рекомендациям по АГ (ESC/ECH 2013, 2018, РКО 2020). Степень АГ определялась по уровню артериального давления (АД), зарегистрированному у пациента до назначения антигипертензивной терапии. Стратификация риска развития сердечно-сосудистых осложнений производилась на основе шкалы SCORE. Диагноз ХОБЛ устанавливался на основании анамнестических данных, клинической картины заболевания и по результатам проведенных инструментальных методов обследования в соответствии с Глобальной инициативой по ХОБЛ (РРО, 2019; GOLD, 2017, 2019).

Обследование пациентов включало сбор жалоб, уточнение анамнеза заболевания и жизни, проведение объективного обследования и комплекса лабораторно-инструментальных исследований.

Лабораторное обследование заключалось в определении уровня продуктов ПОЛ (диеновых конъюгат (ДК), триеновых конъюгат (ТК), оснований Шиффа (ОШ)) методом И.А. Волчегорского (1989), определении содержания оксида азота по методу П.П. Голикова (2004), определении уровня эндотелина-1 методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческой тест-системы Quantikine ELISA Endotelin-1 (R&D Systems, USA) по методике согласно прилагаемой инструкции, оценке интенсивности свободнорадикального окисления методом индуцированной биохемилюминесценции сыворотки крови по методу Е.И. Кузьминой, А.С. Нелюбина, М.К. Щенниковой, 1983 (S, I_{max}).

Инструментальные методы исследования включали: суточное мониторирование артериального давления (СМАД), эходоплеркардиографию (ЭХОДКГ), пробу с эндотелийзависимой вазодилатацией (ЭЗВД), оценку функции внешнего дыхания (ФВД). Оценка АД проводилась посредством СМАД на регистраторе «BPLab МНСДП-2» (Россия) с определением суточного профиля и параметров

АД. Исследование ФВД выполнено на аппарате «Cestgraph HI-101», CHEST (Япония). ЭХОДКГ произведена на ультразвуковом аппарате «GEVIVID 7 Pro» (США), в ходе которой согласно стандартному протоколу определялись размеры сердца, толщина стенок, глобальная систолическая функция левого желудочка, диастолическая функция левого и правого желудочков. Особое внимание уделено оценке среднего давления в легочной артерии. Эндотелиальная дисфункция проводилась путем неинвазивного ультразвукового метода с использованием ультразвукового датчика с высоким разрешением (ЭЗВД) [Celermajer D., 1992].

Статистическая обработка выполнена при помощи лицензионной программы STATISTICA 10.0. Анализ вида распределения оценивался критерием Колмогорова-Смирнова. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$, при попарном сравнении трех групп при $p < 0,017$ (поправка Бонферрони).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе у пациентов с сочетанной патологией ХОБЛ и АГ нами разными способами была оценена функция эндотелия: с помощью методики ЭЗВД, а также определения эндотелина-1, NO_2 , NO_3 в сыворотке крови.

Уменьшение степени дилатации и скорости кровотока в плечевой артерии при проведении пробы с ЭЗВД наблюдалось во всех группах. В группе 1 нарушение ЭЗВД было максимальным, в группе 3 – минимальным. Различия между группами оказались статистически значимыми, $p < 0,001$.

Обнаружены статистические значимые различия концентрации сывороточных нитратов (NO_2) между пациентами с ХОБЛ и обследуемыми 1 группы ($p = 0,01$). Содержание нитритов (NO_3) в циркуляции в 1,7 раз преобладало у пациентов группы 3 по сравнению с пациентами, имеющих сочетанную патологию (Таблица 3).

Таблица 3 – Показатели эндотелиальной дисфункции у исследуемых групп

Показатель	Группа 1 (АГ+ХОБЛ) n = 67	Группа 2 (АГ) n= 52	Группа 3 (ХОБЛ) n= 31	p
ЭЗВД, %	5,0 [4,5;5,5]	6,4 [5,3;7,5]	8,9 [8,3;9,2]	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Эндотелин -1, пг/мл	3,75 [1,71; 12,58]	2,0 [1,25;4,94]	1,62 [1,26;4,1]	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
NO_2 , мкмоль/л	28,64 [17,73;63,30]	28,34 [17,73;34,10]	56,93 [18,18;75,60]	$p_1 = 0,20$ $p_2 = 0,01$
NO_3 , мкмоль/л	29,0 [15,8;44,02]	39,37 [18,34;55,25]	48,70 [39,90;55,60]	$p_1 = 0,14$ $p_2 = 0,08$

Примечание: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Ме [25p; 75p]), p_1 – статистическая значимость различий при сравнении группы 1 и 2, p_2 – статистическая значимость различий при сравнении группы 1 и 3.

Согласно проведенным исследованиям, уровень эндотелина-1 оказался максимальным в группе коморбидных пациентов, где медиана составила 3,75 [1,71;12,58] пг/мл, в группе пациентов с АГ – 2,0 [1,25;4,94] пг/мл, в группе пациентов с ХОБЛ оказался минимальным – 1,62 [1,26;4,1] пг/мл.

Таким образом, комплексная оценка ЭД у пациентов изучаемых групп показала, что наличие ХОБЛ усугубляет имеющиеся нарушения функции эндотелия у пациентов с АГ, а значит будет оказывать негативное влияние на формирование и прогрессирование АГ.

Максимальные значения показателей продуктов ПОЛ наблюдались в 1 группе пациентов (Таблица 4). В 3 группе эти показатели оказались несколько ниже и составили: ДК=0,24 [0,17;0,27] у.е., ТК=0,21 [0,11;0,26] у.е., ОШ=23,98 [17,79;39,28] у.е. Во 2 группе выявлены самые низкие значения продуктов ПОЛ: ДК=0,17 [0,14;0,20] у.е., ТК=0,11 [0,09;0,15] у.е., ОШ=13,40 [9,8;17,58] у.е. Результаты оказались статистически значимыми, $p < 0,001$.

Таблица 4 – Показатели окислительного стресса в изучаемых группах

Показатель	Группа 1 (АГ+ХОБЛ) n = 67	Группа 2 (АГ) n= 52	Группа 3 (ХОБЛ) n= 31	p
ДК, у.е.	0,26 [0,23;0,31]	0,17 [0,14;0,20]	0,24 [0,17;0,27]	$p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,04$
ТК, у.е.	0,22 [0,19;0,32]	0,11 [0,09;0,15]	0,21 [0,11;0,26]	$p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,18$
ОШ, у.е.	35,90 [21,26;79,61]	13,40 [9,8;17,58]	23,98 [17,79;39,28]	$p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,04$
ОШ/ (ДК+ ТК)	78,20 [59,17;88,16]	48,41 [39,97;56,78]	66,65 [44,46;85,38]	$p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,11$
S, мВ	3086 [1987;3169]	1896,5 [695,5;2356]	1765 [657;2347]	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
I _{max} , мВ	678 [435;1049]	351 [130;327,5]	356 [122;458]	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
I _{max} /S	0,2578 [0,1906;0,3310]	0,1857 [0,1822;0,2482]	0,2016 [0,1716;0,2364]	$p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,01$

Примечание: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [25p; 75p]), p_1 – статистическая значимость различий при сравнении группы 1 и 2, p_2 – статистическая значимость различий при сравнении группы 1 и 3.

Коэффициент, представляющий отношение ОШ/ (ДК+ ТК), у пациентов 1 группы равнялся 78,20 [59,17;88,16], у 2 группы – 48,41 [39,97;56,78], у 3 группы – 66,65 [44,46;85,38]. Этот коэффициент характеризует направленность процесса ПОЛ. У пациентов с коморбидным состоянием он оказался сдвинутым в сторону накопления токсичных конечных продуктов ПОЛ, что свидетельствует о более выраженном окислительном стрессе и, вероятно, значительном повреждении

тканей больного. Подтверждением этому явилось и статистически значимое увеличение параметров биохемиллюминограммы: интенсивность свечения в 1 группе была в два раза выше по сравнению с группами 2 и 3, а светосумма свечения у пациентов с сочетанием ХОБЛ и АГ превышала более чем в 1,5 раза искомый показатель во 2 и 3 группе.

Проведенный анализ с помощью непараметрического метода Краскела-Уоллиса показал, что накопление продуктов ПОЛ и уровень ЭТ-1 увеличивается как по мере роста тяжести обструктивных нарушений ХОБЛ, так и сердечно-сосудистого риска (Таблица 5).

Таблица 5 – Зависимость показателей окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции от степени тяжести ХОБЛ и АГ, сердечно-сосудистого риска

Показатель	ССР	Степень тяжести ХОБЛ	Степень АГ	p
ДК, у.е. кр.Кр-У	41,60*	49,60*	5,13	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,07$
ТК, у.е. кр.Кр-У	30,82*	23,04*	1,36	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,50$
ОШ, у.е. кр.Кр-У	21,57*	39,34*	2,66	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,26$
ОШ/(ДК+ТК), кр.Кр-У	3,33	14,30*	1,13	$p_1 = 0,34$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,57$
Эндотелин-1, пг/мл, кр.Кр-У	34,76*	14,7*	3,47	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,18$
S, мВ кр.Кр-У	1,76	5,92*	1,55	$p_1 = 0,62$ $p_2 = 0,05$ $p_3 = 0,56$
I _{max} /S, кр.Кр-У	7,72*	0,09	5,19	$p_1 = 0,05$ $p_2 = 0,96$ $p_3 = 0,07$

Примечание: * – критерий Краскела-Уоллиса, p_1 – статистическая значимость различий между исследуемыми показателями и ССР, p_2 – статистическая значимость различий между исследуемыми показателями и степенью тяжести обструктивных нарушений ХОБЛ согласно GOLD, p_3 – статистическая значимость различий между исследуемыми показателями и степенью АГ.

Следует отметить, что среди исследуемых показателей ЭД только для уровня ЭТ-1 выявлена зависимость от степени бронхообструкции (критерий Краскела-Уоллиса=14,7; $p < 0,001$) и сердечно-сосудистого риска (критерий Краскела-Уоллиса=34,76; $p < 0,001$).

Показатель R-Спирмена при оценке корреляционной взаимосвязи между уровнем ЭТ-1 и степенью бронхообструкции составил 0,47, между уровнем ЭТ-1 и сердечно-сосудистым риском 0,59 (Рисунок 2). Причем, повышение уровня ЭТ-1 наблюдалось уже у пациентов умеренного ССР и при легкой степени бронхиальной обструкции.

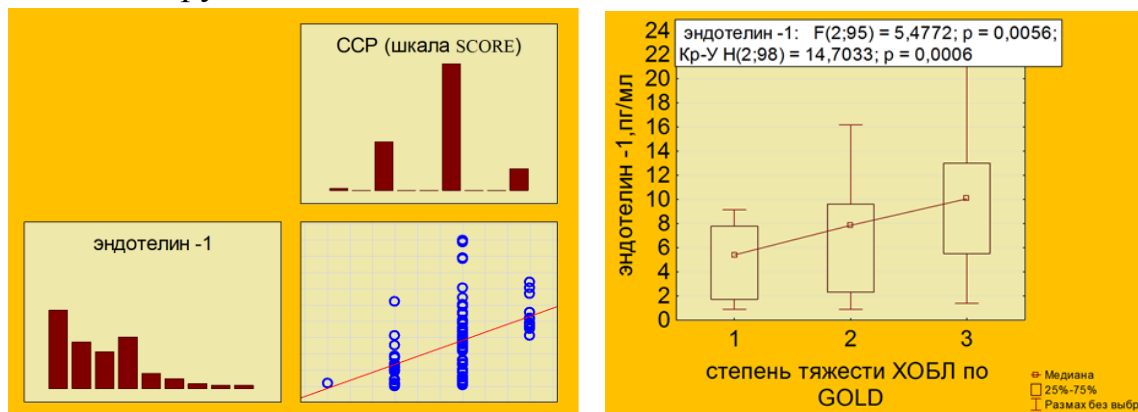


Рисунок 2 – Зависимость уровня ЭТ-1 от ССР и степени тяжести ХОБЛ

С целью более детальной оценки зависимости показателей окислительного стресса, ЭД и ССР был проведен корреляционный анализ Спирмена факторов ССР согласно шкале SCORE (Таблица 6). Было получено, что чем старше пациент и чем больший у него индекс курения (ИК), тем менее выражена работа его антиоксидантной системы защиты и более выражена интенсификация процессов ПОЛ. Что касается влияния факторов ССР на развитие ЭД, то статистически значимая взаимосвязь была получена между уровнем ЭТ-1, возрастом и ИК (средние корреляции), а также между уровнем общего холестерина и результатами ЭЗВД (слабые корреляции). Отдельно следует сказать о наличии сильной отрицательной корреляционной связи между антиоксидантной активностью и ИК.

Таблица 6 – Корреляционные взаимосвязи между показателями ЭД, окислительного стресса и факторами ССР

Факторы ССР, Спирмена R	Возраст	ИК	Степень АГ	Уровень общего холестерина
Показатели ЭД и ПОЛ				
ДК	0,42**	0,40**	0,20*	0,01
ТК	0,26*	0,07	0,10	0,02
ОШ	0,18	0,12	0,06	0,14
ОШ/ (ДК+ ТК)	0,02	0,02	0,06	0,09
S	-0,35**	-0,59**	-0,01	0,34**
I _{max}	-0,36**	-0,83**	0,17	0,27**
I _{max} /S	-0,38**	-0,58**	0,20*	0,05
ЭЗВД	0,19	0,07	-0,14	-0,26**
NO ₂	0,13	0,23	-0,08	-0,14
NO ₃	-0,01	0,06	-0,11	0,01

Продолжение таблицы 6

Факторы ССР, Спирмена R Показатели ЭД и ПОЛ	Возраст	ИК	Степень АГ	Уровень об- щего холе- стерина
Эндотелин -1	0,42**	0,40**	0,15	0,10

Примечание: *– R- Спирмена, при котором p – статистическая значимость различий $<0,05$,

**– R- Спирмена, при котором p – статистическая значимость различий $<0,001$.

При проведении корреляционного анализа Спирмена была выявлена корреляционная зависимость между накоплением конечных продуктов ПОЛ, активацией антиоксидантной системы защиты, показателями дисфункции эндотелия и параметрами левых и правых отделов сердца. Так, выявлено наличие корреляционной взаимосвязи средней силы у пациентов с АГ на фоне ХОБЛ между уровнем эндотелина-1 и толщиной задней стенки левого желудочка ($r=0,401$), а также уровнем эндотелина-1 и средним давлением в легочной артерии ($r=0,409$).

Результаты проведенной работы показали, что уровень среднего давления в легочной артерии (срДЛА) в группе пациентов с коморбидной патологией и ХОБЛ был статистически значимо выше, чем в группе пациентов, страдающих АГ ($p<0,001$). Для группы пациентов с сочетанием ХОБЛ и АГ срДЛА составило 25,1 мм рт.ст., для группы, пациентов с АГ – 16,4 мм рт.ст., для группы, пациентов с ХОБЛ – 23,7 мм рт.ст. Обращает на себя внимание, что у пациентов с ХОБЛ повышение срДЛА зависело от степени тяжести обструктивных нарушений ХОБЛ. Эта тенденция сохраняется и при коморбидном течении (Таблица 7).

Таблица 7 – Зависимость значений срДЛА от степени тяжести обструктивных нарушений ХОБЛ согласно GOLD

Показатель	АГ+ХОБЛ по GOLD 1 ст.	АГ+ХОБЛ по GOLD 2 ст.	АГ+ХОБЛ по GOLD 3 ст.	p
срДЛА, мм рт.ст.	18,7 [18,3;25,3]	18,8 [17,5;24,45]	25,2 [18,8;27,55]	$p_1 = 0,8$ $p_2 = 0,02$ $p_3 = 0,003$

Примечание: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [25p; 75p]), p_1 – статистическая значимость различий при сравнении группы ХОБЛ 1 и 2 ст. по GOLD, p_2 – статистическая значимость различий при сравнении группы ХОБЛ 1 и 3 ст. по GOLD, p_3 – статистическая значимость различий при сравнении группы ХОБЛ 2 и 3 ст. по GOLD.

При исследовании показателей СМАД также выявлены наибольшие значения у пациентов с коморбидной патологией. Следует отметить наличие прямой корреляционной связи у пациентов с коморбидной патологией между накоплением конечных продуктов перекисного окисления липидов, уровнем эндотелина-1, уровнем ССР и показателями СМАД (в том числе вариабельности АД), и обратной корреляционной связи между показателем эндотелиальной дисфунк-

ции (ЭЗВД) и некоторыми показателями СМАД. Средние корреляции были получены для величины утреннего подъема САД ($r=0,513$) и ДАД ($r=0,436$), вариабельности САД в дневное время ($r=0,417$) и уровнем ЭТ-1, а также между ССР и частотой сердечных сокращений (ЧСС, $r=0,534$), между долей конечных продуктов ПОЛ (ОШ/(ДК+ТК)) и вариабельностью САД в дневное время ($r=0,401$).

Выявленная зависимость результатов СМАД у пациентов с коморбидной патологией от показателей окислительного стресса и ЭД в очередной раз подтверждает, что ЭД является патогенетическим механизмом в развитии АГ, степень нарушения которой нарастает под воздействием ХОБЛ.

С целью оценки сравнительной эффективности хлорталидона и гидрохлортиазида в составе комбинированной терапии при лечении АГ у пациентов, страдающих ХОБЛ, был проведен II этап исследования (проспективное исследование).

Что касается антигипертензивного эффекта, то более выраженное снижение АД в отношении систолического, диастолического, пульсового артериального давления, улучшения суточного профиля и вариабельности АД наблюдалось в группе пациентов, принимавших Азил+ХТЛ. Следует отметить, что целевые значения АД (АД <130/80 мм рт. ст.) через 1 месяц исследования были достигнуты у 91% пациентов в группе, принимавших комбинацию Азил+ХТЛ и у 51,5 % в группе пациентов, принимавших Азил+ГХТ. Через 6 месяцев лечения целевых значений АД достигли все пациенты в обеих группах, однако в группе пациентов, принимавших комбинацию Азил+ГХТ, 4 пациентам пришлось увеличить дозу гидрохлортиазида до 25 мг.

Через 1 месяц на фоне лечения обеими группами лекарственных препаратов выявлено статистически значимое снижение срСАД ($p<0,001$). Так, в 1 группе пациентов САД снизилось на 26 [22,5; 30,5] мм рт. ст. и составило 130 [124;134] мм рт. ст., во 2 группе пациентов САД снизилось на 17, 5 [11,5;21,5] мм рт. ст. и составило 139 [133;144] мм рт. ст. (Рисунок 3).

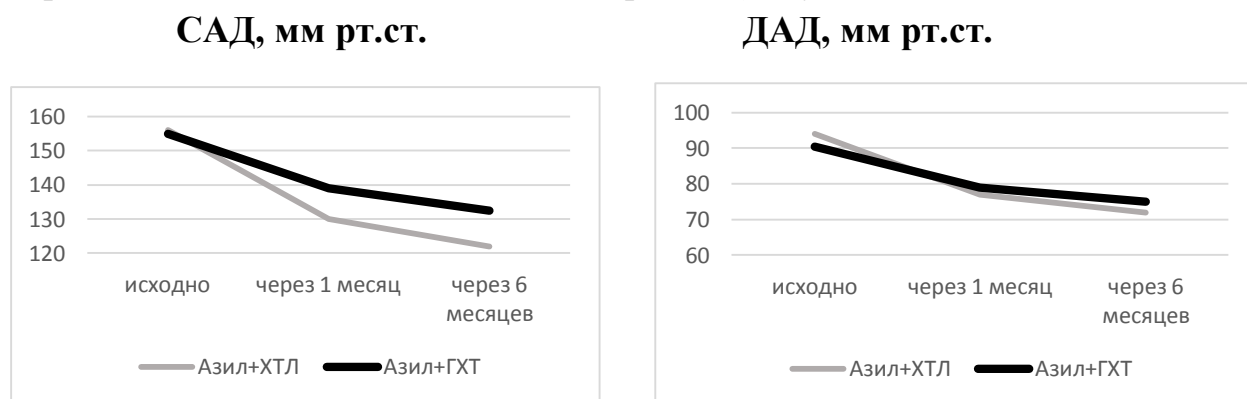


Рисунок 3 – Динамика среднесуточного САД и ДАД на фоне лечения хлорталидоном и гидрохлортиазидом в составе комбинированной терапии

В отношении динамики среднесуточного ДАД также отмечена тенденция к снижению к концу первого месяца лечения в обеих группах, $p < 0,001$. Так, в 1 группе пациентов среднее ДАД снизилось на 17,5 [14;20] мм рт. ст. и составило 77 [75;80,5] мм рт. ст., во 2 группе пациентов ДАД снизилось на 12,5 [9,5;17] мм рт. ст. и составило 79 [75,5;81,5] мм рт. ст. Однако при межгрупповом сравнении статистически значимой разницы не было ($p = 0,10$).

У 12 пациентов 1 группы, имевших высокие показатели утреннего подъема АД, отмечено через 6 месяцев лечения уменьшение величины утреннего подъема САД в среднем на $7,0 \pm 2,1\%$ и ДАД на $10 \pm 7,3\%$. Через 6 месяцев лечения в группе 1 отмечен рост числа пациентов с суточным профилем «dipper» до 78,85% за счет уменьшения числа пациентов с суточным профилем «night-peaker» и «non-dipper» (Рисунок 4).

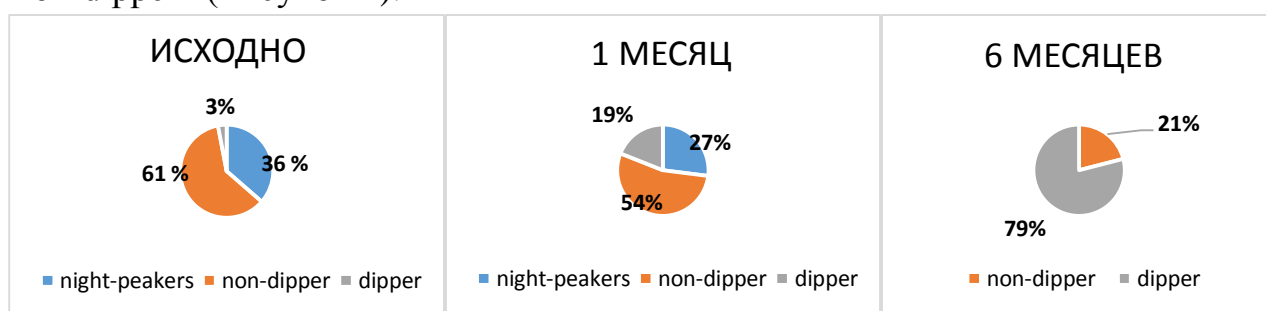


Рисунок 4 – Суточные профили АД при лечении хлорталидоном в составе комбинированной терапии исходно, через 4 недели и через 6 месяцев лечения

У 13 пациентов 2 группы, имевших высокие показатели утреннего подъема АД, отмечено через 6 месяцев лечения уменьшение величины утреннего подъема САД в среднем на $6,3 \pm 5,9\%$ и ДАД на $4,8 \pm 4,6\%$. Через 6 месяцев лечения наблюдался рост пациентов с суточным профилем «dipper» до 56% за счет уменьшения числа пациентов с суточным профилем «night-peaker» и «non-dipper» (Рисунок 5).

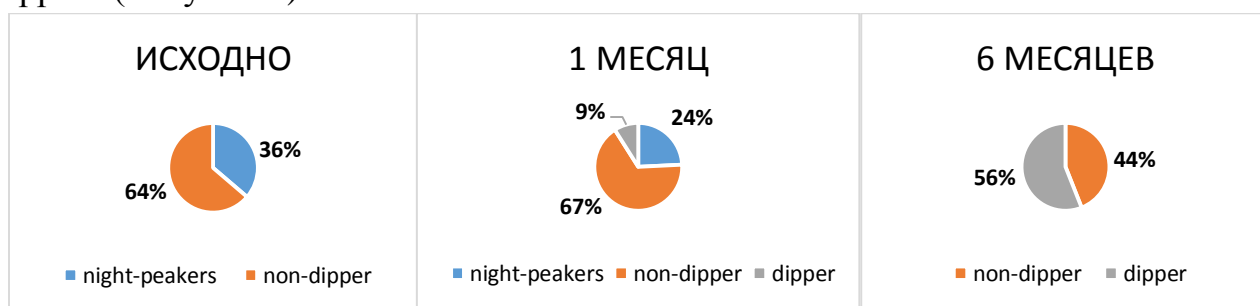


Рисунок 5 – Суточные профили АД при лечении гидрохлортиазидом в составе комбинированной терапии исходно, через 4 недели и через 6 месяцев лечения

Хлорталидон в составе комбинированной терапии показал преимущества в виде снижения процессов перекисного окисления липидов, активации процессов антиоксидантной системы защиты и улучшения эндотелиальной функции. Зафиксировано статистически значимое снижение уровня ДК ($p < 0,001$), ТК

($p < 0,001$), ОШ ($p < 0,001$), ЭТ-1 ($p < 0,001$), I_{max} ($p < 0,001$), S ($p < 0,001$), увеличение степени ЭЗВД ($p < 0,001$) (Таблица 8).

Таблица 8 – Сравнительная динамика показателей окислительного стресса и функции эндотелия на фоне лечения гидрохлортиазидом и хлорталидоном в составе комбинированной терапии

Показатель	Азил+ХТЛ		Азил+ГХТ		p
	исходно	через 6 месяцев	исходно	через 6 месяцев	
ДК, у.е.	0,29 [0,24; 0,33]	0,21 [0,19; 0,24]	0,24 [0,19; 0,31]	0,21 [0,15; 0,28]	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,93$
ТК, у.е.	0,22 [0,19; 0,27]	0,10 [0,07; 0,11]	0,21 [0,15; 0,32]	0,18 [0,11; 0,22]	$p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,015$ $p_3 < 0,001$
ОШ, у.е.	35,9 [26,1; 41,4]	24,4 [14,3; 31,3]	36,25 [20,3; 118,0]	32,8 [14,4; 76,8]	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,25$
ОШ/ (ДК+ТК)	78,2 [71,3; 84,5]	98,6 [43,4; 110,6]	89,3 [59,2; 105,4]	106,3 [47,8; 136,6]	$p_1 = 0,09$ $p_2 = 0,17$ $p_3 = 0,72$
ЭЗВД, %	4,9 [4,5; 5,5]	6,6 [5,3; 7,5]	5 [4,7; 5,2]	5,6 [5,1; 6,4]	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,14$
NO ₂ , мкмоль/л	34,2 [20,9; 63,3]	52,78 [32,67; 69,0]	25,10 [17,73; 54,3]	24,68 [16,6; 53,9]	$p_1 = 0,033$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
NO ₃ , мкмоль/л	18,3 [16,2; 44,0]	38,85 [23,5; 65,5]	34,1 [12,7; 41,4]	30,6 [15,8; 44,0]	$p_1 = 0,23$ $p_2 = 0,82$ $p_3 = 0,15$
S, мВ	2267 [1879; 3086]	1509 [678; 1897]	3169 [3098; 3169]	3086 [2768; 3289]	$p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,46$ $p_3 < 0,001$
I _{max} , мВ	489 [401; 64]	326 [130; 374]	1049 [755; 1049]	786 [567; 967]	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
I _{max} /S	0,23 [0,19; 0,26]	0,22 [0,18; 0,22]	0,3 [0,22; 0,33]	0,25 [0,18; 0,30]	$p_1 = 0,17$ $p_2 = 0,002$ $p_3 = 0,07$
ЭТ-1, пг/мл	3,9 [1,44; 8,6]	1,4 [0,9; 2,1]	4,2 [2,19; 10,3]	4,0 [2,6; 6,7]	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$

Примечание: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [25p; 75p]), p_1 – статистическая значимость различий между исходно и через 6 месяцев при лечении Азил+ХЛТ, p_2 – статистическая значимость различий между исходно и через 6 месяцев при лечении Азил+ГХТ, p_3 – статистическая значимость различий между Азил+ХЛТ и Азил+ГХТ через 6 месяцев лечения.

Отмечено положительное влияние хлорталидона в составе комбинированной в виде уменьшения легочной гипертензии ($p < 0,001$) (Рисунок 6) и улучшения

показателя ОФВ1 ($p < 0,001$), однако прирост составил меньше 100 мл, что указывает на отсутствие клинической значимости (Таблица 9). Полученные результаты, связаны, по-видимому, с улучшением ЭД в сосудах малого круга кровообращения на фоне лечения хлорталидоном в составе комбинированной терапии.

Таблица 9 – Динамика значений некоторых показателей ФВД у исследуемых групп на фоне лечения хлорталидоном и гидрохлортиазидом в составе комбинированной терапии

Показатель	Азил+ХЛТ		Азил+ГХТ		p
	исходно	через 6 месяцев	исходно	через 6 месяцев	
ФЖЕЛ, % от д.в.	68 [65;86]	69 [66;88]	79 [68;84]	79 [70;84]	$p_1 = 0,05$ $p_2 = 0,9$ $p_3 = 0,02$
ОФВ ₁ , % от д.в.	54 [37;70]	56 [38;72]	59 [45;80]	60 [47;81]	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,03$

Примечание: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Ме [25p; 75p]), p_1 – статистическая значимость различий между исходно и через 6 месяцев при лечении Азил+ХЛТ, p_2 – статистическая значимость различий между исходно и через 6 месяцев при лечении Азил+ГХТ, p_3 – статистическая значимость различий между Азил+ХЛТ и Азил+ГХТ через 6 месяцев лечения.

Динамика срДЛА, мм рт.ст.

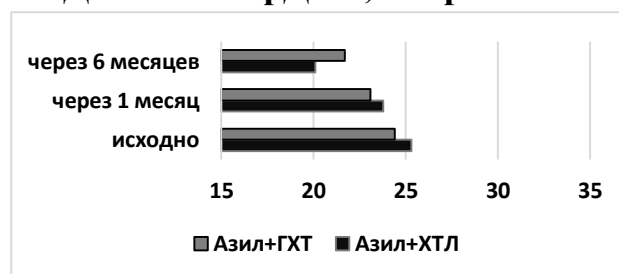


Рисунок 6 – Динамика значений среднего давления в легочной артерии у пациентов исследуемых групп на фоне лечения хлорталидоном и гидрохлортиазидом в составе комбинированной терапии

Также следует отметить что комбинация Азил+ХЛТ оказалась метаболически нейтральна в отношении электролитов крови, уровня мочевой кислоты и глюкозы сыворотки крови, что позволяет сделать вывод о безопасности применения данной комбинации.

ВЫВОДЫ

1. Оценка уровня эндотелина-1, как показателя эндотелиальной дисфункции, имеет преимущество по сравнению с проведением пробы с эндотелийзависимой вазодилатацией, определением нитрат-(NO₃) и нитрит-(NO₂) ионов в сыворотке крови у пациентов с сочетанной патологией ХОБЛ и АГ ввиду наличия взаимосвязи с уровнем ССР и степенью бронхиальной обструкции.

2. Выраженность эндотелиальной дисфункции (эндотелин-1) и окислительного стресса (диеновые и триеновые конъюгаты, основания Шиффа) у пациентов с АГ, развивающейся на фоне ХОБЛ, увеличивается по мере нарастания как ССР ($r=0,59$, $p<0,001$; $r=0,65$, $p<0,001$; $r=0,51$, $p<0,001$; $r=0,31$, $p<0,001$), так и выраженности бронхиальной обструкции ($r=0,47$, $p<0,001$; $r=0,71$, $p<0,001$; $r=0,48$, $p<0,001$; $r=0,63$, $p<0,001$).

3. У пациентов с сочетанием ХОБЛ и АГ уровень диеновых конъюгатов, эндотелина-1 и значение индекса антиоксидантной системы защиты взаимосвязаны с возрастом ($r=0,42$, $p<0,001$; $r=0,42$, $p<0,001$; $r=-0,38$, $p<0,001$) и индексом курящего человека ($r=0,4$, $p<0,001$; $r=0,4$, $p<0,001$; $r=-0,58$, $p<0,001$).

4. Хлорталидон, по сравнению с гидрохлортиазидом, в составе комбинированной терапии АГ у пациентов с ХОБЛ через 6 месяцев лечения оказывает более выраженное антигипертензивное действие, положительно влияя при этом на суточный профиль АД, давление в легочной артерии, функцию эндотелия и процессы перекисного окисления липидов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При комплексном обследовании пациентов с сочетанием ХОБЛ и АГ следует проводить оценку функции эндотелия, степень нарушения которой будет вносить дополнительную информацию о выраженности патологических процессов при данной сочетанной патологии.

2. Пациентам с АГ, развивающейся на фоне ХОБЛ, при назначении диуретиков в составе комбинированной терапии предпочтение следует отдавать хлорталидону ввиду его большей антигипертензивной эффективности и положительного влияния на окислительный стресс, функцию эндотелия, давление в легочной артерии, по сравнению с традиционно используемым в российской клинической практике гидрохлортиазидом.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективы дальнейшей разработки темы заключаются в продолжении поиска наиболее ранних маркеров ЭД у пациентов с сочетанной кардиопульмональной патологией с учетом патогенетических взаимосвязей развития заболеваний. Изучение корреляционных взаимосвязей между звеньями патогенеза и клиническим течением сердечно-легочной патологии, и определение точек приложения медикаментозной терапии с целью замедления прогрессирования заболевания и движения больного по сердечно-сосудистому континууму, а также изучение эффективности и плейотропных эффектов различных групп антигипертензивных препаратов у данной категории пациентов.

Список научных работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Взаимосвязь показателей перекисного окисления липидов и степени бронхообструкции у больных артериальной гипертензией в сочетании с хронической

обструктивной болезнью легких / М.О. Самолюк, Н.Ю. Григорьева, К.Н. Конторщикова, А.В. Бобкова // *Материалы V съезда Евразийской ассоциации терапевтов.* – Минск, 2019. – С. 26.

2. Вклад хронической обструктивной болезни легких в изменение уровня показателей перекисного окисления липидов у больных артериальной гипертензией легких / М.Е. Королева, Н.Ю. Григорьева, М.О. Самолюк и др. // *Материалы II Всероссийской научно-практической конференции Российского кардиологического общества "Нижегородская зима", Кардиологического форума "Практическая кардиология: достижения и перспективы".* – Нижний Новгород, 2018. – С. 63.

3. Выбор оптимального блокатора РААС у больных артериальной гипертензией с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких / М.Е. Королева, Н.Ю. Григорьева, М.О. Самолюк и др. // *Сборник тезисов Российский национальный конгресса кардиологов.* – Санкт-Петербург, 2017. – С. 210.

4. Выбор оптимального лечения артериальной гипертензии при сопутствующей хронической обструктивной болезни легких / М.О. Самолюк, Н.Ю. Григорьева, А.Н. Кузнецов и др. // *Материалы II Всероссийской научно-практической конференции Российского кардиологического общества "Нижегородская зима", Кардиологического форума "Практическая кардиология: достижения и перспективы".* – Нижний Новгород, 2018. – С. 45.

5. Комплексная оценка параметров системы перекисного окисления липидов во взаимосвязи с показателями гемодинамики как высокоинформативный критерий оценки тяжести течения ХСН / М.О. Самолюк, Н.Ю. Григорьева, К.Н. Конторщикова и др. // *Материалы Российского национального конгресса кардиологов.* – Санкт-Петербург, 2017. – С.778.

6. Королева М.Е. Сравнительная оценка клинической эффективности азилсартана медоксомила и фозиноприла у больных артериальной гипертензией с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких / М.Е. Королева, Н.Ю. Григорьева, М.О. Самолюк // *Кардиологический вестник.* – 2017. – № 3. – С. 40 – 45.

7. Майорова, М.В. Роль эндотелиальной дисфункции и окислительного стресса в формировании сердечно-сосудистой коморбидности у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / М.В. Майорова, Н.Ю. Григорьева, М.О. Самолюк // *Терапия.* – 2019. – №5. – С. 62 – 68.

8. Особенности формирования и развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных хронической обструктивной болезнью легких / М.О. Самолюк, М.Е. Королева, Н.Ю. Григорьева, М.В. Майорова // *Терапевтический архив.* – 2019. – №1. – С.16 –20.

9. Оценка показателей перекисного окисления липидов у больных артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких/ М.О. Самолюк, Н.Ю. Григорьева, К.Н. Конторщикова, А.В. Бобкова // Сборник тезисов V Всероссийской конференции молодых ученых и студентов с международным участием «VOLGAMEDSCIENCE». – Нижний Новгород, 2019. – С.217–218.
- 10. Роль эндотелиальной дисфункции и окислительного стресса в формировании сердечно-сосудистой коморбидности у больных хронической бронхо-легочной патологией / М.О. Самолюк, Н.Ю. Григорьева, М.В. Майорова, Т.П. Илюшина // Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. – 2019. – № 3 (2). – С.683 – 689.**
11. Самолюк, М.О. Изменение уровня маркеров окислительного стресса у больных хронической сердечной недостаточностью/ М.О. Самолюк, О.Е. Вилкова, Н.Ю. Григорьева // Материалы IV международной конференции Евразийской ассоциации терапевтов. – Казань, 2019. – С. 36.
- 12. Самолюк, М.О. Оценка эндотелиальной дисфункции и возможности ее коррекции на современном этапе у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями / М.О. Самолюк, Н.Ю. Григорьева // Кардиология. – 2019. – № 59 (3S). – С.16 – 22.**
- 13. Самолюк, М.О. Современное представление о дисфункции эндотелия у больных с коморбидной сердечно-легочной патологией/ М.О. Самолюк, Н.Ю. Григорьева // Медицинский альманах. – 2020. – №1 (62). – С.27 – 35.**

Перечень условных сокращений

- АГ – артериальная гипертония
- АД – артериальное давление
- Азил+ГХТ– азилсартана медоксомил+гидрохлортиазид
- Азил+ХТЛ– азилсартана медоксомил+хлорталидон
- ГХТ– гидрохлортиазид
- д.в. – должная величина
- ДАД – диастолическое АД
- ДК – диеновые конъюгаты
- ИК – индекс курения
- кр.Кр -У– Критерий Краскела - Уоллиса
- мВ – милливольты
- ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1 минуту
- ОШ – основания Шиффа
- ПОЛ – перекисное окисление липидов
- САД – систолическое АД

- СМАД – суточное мониторирование АД
- срДЛА – среднее давление в легочной артерии
- ССР – сердечно-сосудистый риск
- ТК – триеновые конъюгаты
- у.е.– условные единицы
- ФВД – функция внешнего дыхания
- ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких
- ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
- ХТЛ – хлорталидон
- ЧСС – частота сердечных сокращений
- ЭД – эндотелиальная дисфункция
- ЭЗВД – эндотелийзависимая вазодилатация
- ЭТ-1 – эндотелин-1
- ЭХОДКГ – эходопплеркардиография
- САТ – COPD assessment test
- GOLD – Global Initiative for chronic obstructive lung disease
- I_{max} – максимальная интенсивность свечения
- mMRC – Medical Research Council Scale
- NO₂ – нитрит азота
- NO₃ – нитрат азота
- S – светосумма хемилюминесценции за 30 секунд
- SCORE – Systematic COronary Risk Evaluation