

На правах рукописи

Уклистая Татьяна Ароновна

**СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ПАТОЛОГИЯ ПРИ
ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ:
ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ,
ПРОГНОЗИРОВАНИЕ, ПУТИ ОПТИМИЗАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ**

14.01.04 – Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

АСТРАХАНЬ – 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные консультанты:

ПОЛУНИНА Ольга Сергеевна, доктор медицинских наук, профессор

ГАЛИМЗЯНОВ Халил Мингалиевич, доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

ВЕРТКИН Аркадий Львович, доктор медицинских наук, профессор, кафедра терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, заведующий кафедрой

ДВОРЕЦКИЙ Леонид Иванович, доктор медицинских наук, профессор, кафедра госпитальной терапии № 2 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, заведующий кафедрой

ШВАРЦ Юрий Григорьевич, доктор медицинских наук, профессор, кафедра факультетской терапии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, заведующий кафедрой

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России

Защита состоится «___» ноября 2019 г. в ___ часов на заседании совета Д 208.005.02 по защите диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук при ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава России (414000, Россия, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте <http://astgmu.ru> Астраханского ГМУ Минздрава России

Автореферат разослан «___» _____ 2019 г.

Учёный секретарь диссертационного совета

к.м.н.

Севостьянова Ирина Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – мультифакторное распространенное заболевание человека со сложным механизмом формирования отдельных фенотипов, имеющее важное медико-социальное значение [Чучалин А.Г., 2014; Авдеев С.Н., 2015; Nap, M.K., 2010].

В последние годы внимание ученых обращено к концепции, в которой ХОБЛ рассматривается как системное расстройство [Чучалин А.Г., 2013; Верткин А.Л., Скотников А.С., 2014; Авдеев С.Н., 2015; Кароли Н.А., 2018; Barnes P.J., Celli B.R., 2009]. ИБС (ишемическая болезнь сердца), АГ артериальная гипертония), а также хроническое легочное сердце (ХЛС), указываются в качестве потенциальных системных проявлений ХОБЛ [Чичерина Е.Н., 2009; Авдеев С.Н., 2010; Задионченко В.С., 2010; Barnes P.J., Celli B.R., 2009; Thomsen, M., 2012]. Среди пациентов с ХОБЛ АГ диагностируется у 62,2%, ИБС – у 27%, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – у 23,6% [Чазова И.Е., 2013]. Сочетание ХОБЛ и заболеваний сердечно-сосудистой системы приводит к синдрому взаимного отягощения [Верткин А.Л., 2012; Колосов В.П., Павленко В.И., 2012; Чучалин А.Г., 2013; Оюнарова Т.Н., 2014; Авдеев С.Н., 2015; Зафираки В.К., Намитоков А.М., Космачева Е.Д., 2016; Vakaos, P., 2010]. Механизмы, инициирующие системное воспаление при ХОБЛ, до конца не изучены.

В литературе имеются данные, свидетельствующие о роли инфекции как важном элементе патогенеза воспаления у больных ХОБЛ [Букреева Е.Б., 2011]. При этом выраженность воспаления зависит от вида конкретного инфекционного агента. Появление новой концепции атеросклероза, рассматривающей его как иммунное воспаление, указывает на связь отдельных возбудителей с кардиоваскулярной патологией и особенностями ее течения [Бабаева, А.Р., 2010; Карпунина Н.С., Туев А.В., 2010; Шаврин А.П., 2012; Позняк А.Л.,

2013] делают актуальным вопрос о роли характера инфекционного процесса в формировании сердечно-сосудистых нарушений у больных ХОБЛ.

ХОБЛ, наряду с АГ и ИБС, относится к заболеваниям с полигенным характером наследования [Пузырев В.П., 2010; Затейщиков Д.А., 2013; Терещенко С.Н., 2013; Ягода А.В., 2013; Мартынович Т.В, Щварц Ю.Г., 2014; Волчкова Е.А., 2015, Минушкина Л.О., 2017], для изучения которых используется подход с выделением так называемых генов-кандидатов. В качестве генов-кандидатов при ХОБЛ рассматриваются гены, кодирующие ферменты систем протеолиза-антипротеолиза, биотрансформации ксенобиотиков, цитокинов, антиоксидантной системы [Целоусова О.С., 2011; Кононыхина М.В., 2012; Кoryтина Г.Ф., 2012]. Распространенность однонуклеотидных полиморфизмов неодинакова в различных выборках. Генотип, преобладающий в одной популяции, может оказаться минорным в другой, поэтому исследования для каждой этнической и популяционной группы являются уникальными и значимыми [Шилов С.Н., 2011].

Степень разработанности темы исследования

Несмотря на то, что проблемой сердечно-сосудистой патологии при ХОБЛ занимаются достаточно давно и большой вклад в ее разработку внесли отечественные ученые Авдеев С.Н., Аксенова Т.А., Верткин Л.Д., Григорьева Н.Ю., Дворецкий Л.И., Задионченко В.С., Кароли Н.И., Космачева Е.Д., Кузубова Н.А., Некрасов А.А, Овчаренко С.И., Оганов Р.Г, Павленко В.И., Прибылов С.А., Пузырев В.П., Ребров А.П., Титова О.Н., Туев А.В., Чучалин А.Г., Чазова И.Е., Шаповалова Т.Г., остается еще много нерешенных вопросов. Это, прежде всего, касается не вполне раскрытых механизмов ремоделирования сердечно-сосудистой системы при ХОБЛ. В доступной литературе имеется ограниченное число работ, посвященных разработке диагностических критериев, которые позволили бы с высокой точностью прогнозировать течение ХОБЛ, формирование сердечно-сосудистых осложнений и эффективность проводимой терапии [Бакаев Р.Г.,

2010; Баймаканова Г.Е., 2012; Долгополова Д.А., 2015; Дворецкий Л.И., 2016; Кароли Н.А., 2018]. Не достаточно информации и о возможности использования генетических маркеров с целью прогнозирования характера течения ХОБЛ и ответа на медикаментозную терапию [Сеитова Г.Н., 2004; Веселовская М.В., 2007; Кузубова Н.А., 2009].

Цель исследования. Разработка индивидуального подхода прогнозирования предрасположенности к формированию сердечно-сосудистой патологии при ХОБЛ, характера ее течения и результативности проводимой фармакотерапии

Задачи исследования:

1. Изучить частоту встречаемости и структуру сердечно-сосудистой патологии у больных ХОБЛ в условиях терапевтического стационара и обозначить имеющиеся тенденции (по данным ретроспективного анализа).

2. Изучить частоту инфекционного обострения и представить его микробиологическую и серологическую характеристику у больных ХОБЛ, с учетом наличия сердечно-сосудистой патологии (ХЛС, стабильная ИБС, АГ).

3. Определить в крови больных ХОБЛ с сердечно-сосудистой патологией (ХЛС, стабильная ИБС, АГ) уровни провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), фактора некроза опухоли- α (ФНО- α)), показатели оксидативно-антиоксидантного статуса.

4. Провести у больных ХОБЛ с сердечно-сосудистой патологией (ХЛС, стабильная ИБС, АГ) комплексное изучение морфофункционального, электрофизиологического состояния сердечно-сосудистой системы, особенностей регуляции артериального давления (АД) и сопоставить полученные данные с показателями системного воспаления и оксидативного стресса.

5. Охарактеризовать у больных ХОБЛ с сердечно-сосудистой патологией (ХЛС, стабильная ИБС, АГ) распределение генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов,

имеющих отношение к различным звеньям патогенеза сердечно-сосудистых нарушений (фактора некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкина- 1β (IL- 1β); каталазы; аполипопротеина E (APO-E); ангиотензинпревращающего фермента (АСЕ), рецептора ангиотензина 2 типа 1 (AGT2R1)).

6. Оценить у больных ХОБЛ с сердечно-сосудистой патологией (ХЛС, стабильная ИБС, АГ) связь полиморфизмов отдельных генов, имеющих отношение к различным звеньям патогенеза сердечно-сосудистых нарушений, с показателями системной воспалительной реакции, оксидативного стресса, структурно-функционального состояния сердца.

7. Проанализировать клинико-функциональную эффективность применения стандартной бронхолитической терапии (с использованием тиотропия бромид) и лозартана у больных ХОБЛ с учетом полиморфизма отдельных генов провоспалительных цитокинов и ренин-ангиотензиновой системы.

8. Разработать статистические модели вероятностного прогнозирования индивидуального риска развития сердечно-сосудистой патологии у больных ХОБЛ на основе комплекса клинико-лабораторно-инструментальных параметров.

Научная новизна исследования

Предлагается решение проблемы прогнозирования развития сердечно-сосудистой патологии (АГ, стабильной стенокардии и ХЛС) у больных ХОБЛ с помощью разработанных статистических моделей, на основе изучения клинико-генетических данных.

Сопоставлены данные результатов серологических исследований и микробной флоры у больных ХОБЛ с наличием различной сердечно-сосудистой патологии.

У больных ХОБЛ с сердечно-сосудистой патологией дана одномоментная комплексная оценка состояния сердечно-сосудистой системы по данным инструментальных методов исследования в сопоставлениях с показателями, характеризующими системное воспаление и оксидативный стресс, и

установлены особенности структурно-функционального ремоделирования сердечно-сосудистой системы в зависимости от характера сердечно-сосудистой патологии.

В этнически однородных группах больных ХОБЛ в сочетании с сердечно-сосудистой патологией коренных жителей Астраханской области получены данные по частоте встречаемости генотипов и аллелей полиморфных вариантов отдельных генов, продукты которых контролируют различные звенья патогенеза сердечно-сосудистых нарушений (цитокинового, антиоксидантного, липидтранспортного, ренин-ангиотензинового).

Изучено в сравнительном аспекте у больных ХОБЛ с сердечно-сосудистой патологией влияние генетических полиморфизмов на показатели, отражающие структурно-функциональное состояние сердца, состояние антиоксидантной защиты, активность системного воспаления.

Дано обоснование необходимости определения полиморфизмов С-262Т гена каталазы и А1166С гена AGT2R1 при проведении терапии у больных ХОБЛ для прогнозирования ее эффективности.

Установлено, что с неблагоприятным течением ХОБЛ наиболее значимо связан комплекс полиморфных генетических маркеров воспаления и ренин-ангиотензиновой системы (полиморфизм С3953Т гена IL-1 β и I/D гена ACE).

Практическая значимость работы

Среди госпитализированных больных ХОБЛ установлена высокая распространенность сердечно-сосудистой патологии. Проведенное исследование существенно расширяет представления о роли инфекционного и генетических факторов, а также системного воспаления, процессов перекисного окисления липидов в формировании сердечно-сосудистой патологии при ХОБЛ.

Определена целесообразность генотипирования полиморфизмов С-262Т гена каталазы и А1166С гена AGT2R1 при проведении терапии у больных ХОБЛ в реальной клинической практике для прогнозирования ее эффективности.

Разработаны модели вероятностного прогнозирования индивидуального риска развития АГ, стабильной ИБС и ХЛС у больных ХОБЛ, которые могут быть использованы в лечебно-профилактических учреждениях для разработки и оптимизации плана профилактических мероприятий.

Основные положения, выносимые на защиту:

- сердечно-сосудистая патология встречается в 56,4% случаев у больных ХОБЛ, госпитализированных в терапевтический стационар, и имеет следующую структуру: в 20,7% случаев выявляется ХЛС, в 25,8% - ИБС, в 36,2% - АГ. У больных ХОБЛ существует корреляционная связь между наличием сердечно-сосудистой патологией (ИБС, АГ) и длительностью, степенью тяжести ХОБЛ, а также такими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний как возраст, пол, уровень холестерина в крови

- у больных ХОБЛ установлены статистически значимые корреляционные связи между присутствием грамотрицательных микроорганизмов в мокроте и наличием ХЛС, частотой обострения заболевания и его степенью тяжести. Уровень титра антител Ig G к *Chlamydothilla pneumonia* в сыворотке крови у больных ХОБЛ не коррелирует с наличием сердечно-сосудистой патологии

- системное воспаление и нарушения функционирования системы оксиданты-антиоксиданты играют определенную роль в патогенезе сердечно-сосудистых нарушений при ХОБЛ, что подтверждается существенным повышением содержания в крови провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ФНО- α), малонового диальдегида (МДА) у больных ХОБЛ с наличием коморбидной сердечной патологии по сравнению с больными, имеющими изолированную ХОБЛ

- наличие сердечно-сосудистой патологии у больных ХОБЛ приводит к прогрессированию ремоделирования сердечно-сосудистой системы с характерными особенностями. У пациентов с ХОБЛ основные структурно-функциональные

характеристики сердечно-сосудистой системы коррелируют с уровнями в крови ИЛ-1 β , ФНО- α и МДА

- генетические полиморфизмы С3953Т гена ИЛ-1 β , G-308А гена TNF- α , I/D гена ACE вносят определённый вклад в формирование особенностей течения ХОБЛ у коренных жителей Астраханской области: аллель Т по полиморфизму С953Т гена ИЛ-1 β и генотип ID по полиморфизму I/D гена ACE повышают риск формирования легочной гипертензии, аллель А по полиморфизму G-308А гена TNF- α повышает риск формирования ИБС, аллель D, генотип DD по полиморфизму I/D гена ACE, генотипы СТ и ТТ по полиморфизму С3953Т гена ИЛ-1 β повышают риск формирования АГ

- перспективным подходом к прогнозированию эффективности проводимой стандартной терапии у больных ХОБЛ является определение полиморфизма С-262Т гена каталазы и А1166С гена AGR2R1

- разработанные математические модели, на основе комплекса клинических и генетических предикторов, для прогнозирования индивидуального риска развития сердечно-сосудистой патологии у больных ХОБЛ. К меньшему риску неблагоприятного течения заболевания предрасполагает носительство гаплотипа СС/II по полиморфизму С3953 гена ИЛ-1 β и I/D гена ACE.

Связь с планом научных исследований

Диссертация выполнена в соответствии с планом НИР Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования (ФГБОУ ВО) «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации в рамках комплексно-целевой программы «Хроническая обструктивная болезнь легких: генетические, иммунологические и функциональные критерии прогнозирования течения заболевания и эффективности проводимой терапии». Номер государственной регистрации №01201174980 – ЦМТИС г. Москва.

Методология исследования

Методологической основой исследования явились труды отечественных и зарубежных авторов в области изучения патогенеза сердечно-сосудистых нарушений у больных ХОБЛ и прогностического значения отдельных биомаркеров для их формирования. Исследование выполнено в соответствии с правилами и принципами доказательной медицины. С учетом намеченных задач был разработан дизайн исследования с применением соответствующих лабораторных и инструментальных методик. Объект исследования – больные ХОБЛ с сердечно-сосудистой патологией.

Степень достоверности и апробация работы

Достоверность исследования подтверждается достаточной выборкой обследуемых пациентов, соответствием дизайна исследования поставленным целям и задачам, применением широкого спектра современных высокочувствительных лабораторных и функциональных методов, использованием при обработке полученных данных адекватных методов статистического анализа с помощью программ «Statistica for Windows» v. 11.0.

Основные положения диссертации представлены на Национальных конгрессах терапевтов (2011, 2012, 2013, 2014, 2015); кардиологов (Москва 2011, Санкт-Петербург 2013), по болезням органов дыхания (Москва 2010, Уфа 2011, Москва 2012, Москва 2014); Московском международном форуме кардиологов (2012, 2013, 2015); Съезде терапевтов Южного Федерального округа (Ростов-на-Дону, 2013), межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные проблемы кардиологии детей и взрослых» (Астрахань 2011), межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы кардионеврологии» (Астрахань, 2012), научно-практической конференции «Кардиология и кардиохирургия: инновационные решения» (Астрахань, 2013).

Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедр медицинской реабилитации, госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский

университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, применяются в практической деятельности Государственных бюджетных учреждений здравоохранения Астраханской области (ГБУЗ АО): «Городская клиническая больница № 4 им. В.И.Ленина» и «Областной кардиологический диспансер». Результаты внедрения подтверждены актами. Получен патент «Способ прогнозирования риска развития ишемической болезни сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких».

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 63 научных работ, в том числе 18 работ в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертации на соискание ученых степеней.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 8 глав результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы (128 иностранных источников, 337 российских). Работа изложена на 320 страницах машинописного компьютерного текста, иллюстрирована 35 рисунками и 78 таблицами, 4 клиническими примерами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа проведена по плану научных исследований ФГБОУ ВО «Астраханского государственного медицинского университета» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (Номер государственной регистрации №01201174980) на клинической базе кафедры внутренних болезней педиатрического факультета ГБУЗ АО «Городская клиническая больница № 4 им. В.И.Ленина».

На первом этапе проведен ретроспективный не селективный клинико-статистический анализ 534 «Медицинских

карт стационарного больного» пациентов, находившихся на лечении с 2007 по 2011 г.г. в терапевтическом отделении.

На втором этапе проведено сравнительное комплексное клиничко-лабораторное и функциональное обследование 100 человек ХОБЛ, 60 – с ИБС, АГ и 30 человек контрольной группы. Все лица были европеоидной расы, не имели между собой родственных связей и являлись коренными жителями Астраханской области. Критериями исключения из второго этапа исследования являлось наличие: острых форм ИБС; поражений клапанов сердца; наличие постоянной формы фибрилляции предсердий, некоронарогенных заболеваний миокарда; злокачественных новообразований; бронхиальной астмы (БА); туберкулеза; патологии щитовидной железы; сахарного диабета (СД); ожирения; заболеваний печени и почек в стадии декомпенсации.

Диагнозы: «ХОБЛ» устанавливали на основании критериев, изложенных в программе «Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ» GOLD (2011, 2013, 2014 г.); «ИБС. Стенокардии напряжения» - в соответствии с рекомендациями ВНОК (2008 г.), клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации по диагностике и лечению хронической ишемической болезни сердца (2013 г.) и стабильной ишемической болезни сердца (2016 г.), «АГ» – в соответствии с Российскими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии (2013, 2016 гг.).

Группы обследованных были сопоставимы по возрасту (критерий Круаскала-Уоллиса $H = 7,92$, $p = 1,606$) и не отличались по степени тяжести ХОБЛ ($\chi^2 = 0,95$, $df = 4$, $p = 0,917$). Среди больных ХОБЛ с ИБС у 18 был II функциональный класс (ФК) стенокардии и 18 - III. Больные ХОБЛ с АГ и больные с изолированной АГ были сопоставимы по индексу курения, ИМТ, длительности АГ, уровню АД, ФК ХСН. Больные ХОБЛ в сочетании с ИБС и пациенты с изолированной ИБС были сопоставимы по индексу курения, индексу

массы тела (ИМТ), длительности ИБС, ФК стенокардии и ХСН.

Третий этап представлен проспективным наблюдательным исследованием в течение двух лет за 2 группами пациентов. У 26 больных ХОБЛ оценивалось влияние отдельных генетических полиморфизмов на эффективность стандартной бронхолитической терапии. Средний возраст больных составил $61,2 \pm 2,3$ года, мужчин 20, женщин 6. В качестве бронхолитической терапии все пациенты в стадии «стабильного течения» ХОБЛ получали тиотропия бромид, препарат «Спирива» фирмы (Boehringer Ingelheim, Германия) в дозе 18 мкг 1 раз в сутки, а также ингаляционные глюкокортикостероиды в комбинированном препарате (Будесонит/ Формотерола фумарата дигидрат 80/4,5). В целом период наблюдения продолжался 2 года и включал в себя четыре повторных визита после включения в исследование (через 6, 12, 18 и 24 месяца). У 27 больных ХОБЛ, осложненной ХЛС, оценивалось влияние генетических полиморфизмов на эффективность стандартной бронхолитической терапии с добавлением антагониста рецептора ангиотензина II лозартан (препарат «Лозап» фирмы «Зентива», Чехия). Средний возраст больных составил $60,5 \pm 8,8$ лет, мужчин 23, женщин 4. Больные наблюдались в течение 2-х лет. Комплексное повторное обследование проводили при визитах в 6, 12 и 24 месяца. В ходе исследования оценивались жалобы пациентов, показатели объема форсированного выдоха за 1 секунду ($ОФВ_1$), насыщения крови кислородом (SaO_2), толерантности к физической нагрузке, эхокардиографии, частоты обострений.

На четвертом этапе из 45 обследованных лиц с ХОБЛ, осложненной ХЛС, удалось осуществить проспективное наблюдение в течение 5 лет за 24 больными (мужчин 10, женщин 14). По итогам наблюдения все больные были разделены на две группы: с благоприятным течением заболевания и неблагоприятным. Клиническое течение заболевания как

благоприятное оценивалось, если у больных в течение исследуемого периода отсутствовало нарастание признаков легочной гипертензии и ХСН, сохранялся прежний ФК ХСН, число госпитализаций по поводу ХСН было не более 1 раза в год. Критериями неблагоприятного течения заболевания считали: летальность от сердечной недостаточности, нарастание признаков ХСН, увеличение ее на 1 и более ФК, частота госпитализаций по поводу ХСН более 1 раза в год. Используя полученные на 2 этапе данные и статистические методы исследования, разрабатывались модели прогнозирования формирования сердечно-сосудистой патологии у больных ХОБЛ.

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом Государственным образовательным учреждением высшего профессионального образования «Астраханская государственная медицинская академия» (Протокол № 5 от 25.05.2010 г).

При изучении влияния полиморфизма генов на эффективность проводимой терапии оценку выраженности клинических симптомов в баллах проводили по методике Ю.Л. Куницыной, Е.И. Шмелева, 2003 г.

Идентификация бактериальной флоры в мокроте осуществлялась в период обострения заболевания с использованием микробиологических методов в соответствии со стандартом NCCLS-2000 и Методическим рекомендациям по применению унифицированных микробиологических методов исследования в клинической диагностической лаборатории.

Определение провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ФНО- α и иммуноглобулинов класса G к *Chlamydomphila pneumoniae* в сыворотке крови проводили иммуноферментным методом с использованием наборов реагентов ProCon IL-1 β , и TNF α (производства ООО «Протеиновый контур», Санкт-Петербург, Россия) и наборов реагентов для иммуноферментного анализа производства ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия). Состояние системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» оценивали по содержанию МДА в плазме крови и активности каталазы крови, ко-

торые определяли спектрофотометрически по методу М.А.Королюк с соавт.

Генетические исследования выполнялись в лаборатории пренатальной диагностики Института акушерства и гинекологии им. Отта (г. Санкт-Петербург). Изучали генетические маркеры, имеющие отношение к различным звеньям патологии органов дыхания и сердечно-сосудистой системы: TNF α (-308G>A), IL-1 β (3953 C>T); ApoE (ϵ 2, ϵ 3, ϵ 4); ACE (I/D), AGT2R1(1166A>C). Анализ генетического полиморфизма выполняли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием специфических олигопраймеров (НПО «Сибэнзим», г. Новосибирск) или ПЦР с последующей рестрикцией ампликонов.

Пульсоксиметрия осуществлялась с помощью пульсоксиметра («Nonin Medical, Ins», США). Спирографию выполняли на аппарате «Валента» (Санкт-Петербург, Россия). Оценка спирограммы проводилась в соответствии с рекомендациями Российского Респираторного общества (2014 г.). Суточное мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ) проводилось с помощью установки «Кардиотехника-4000» (фирма «Инкарт», г. Санкт-Петербург, Россия) по стандартной методике с определением, в том числе показателей вариабельности ритма сердца (BPC). Оценка данных осуществлялась согласно Национальным Российским рекомендациям по применению методики Холтеровского мониторирования в клинической практике (2014 г.). Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) проводилось с помощью аппарата «Кардиотехника» (фирмы Инкарт, г. Санкт-Петербург, Россия). Оценку данных осуществляли согласно рекомендациям Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (2013 г., 2016 г.). Эхокардиографию выполняли одним исследователем на ультразвуковом сканере «Vivid 7» (GE Dinged Ultrasound AS, Норвегия) в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации эхокардиографии по стандартной методике. Лазерную доплеровскую флоуметрию (ЛДФ) проводили на лазерном анализаторе

ре капиллярного кровотока с компьютерной обработкой данных «ЛАКК—02» (НПП «Лазма», Москва). Гемодинамическом типе микроциркуляции определяли, используя классификацию, предложенную Маколкиным В.И. с соавт.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью программы «Statistica for Windows» v. 11.0. Для обработки полученной информации использовались стандартные статистические процедуры. Для всех видов анализа статистически значимыми считали значения $p < 0,05$. При достоверных отличиях между сравниваемыми частотами генотипов и аллелями генов в исследуемых группах, использовали коэффициент соотношения шансов (odds ratio – OR). Прогнозирование бинарного признака осуществлялось с применением логистической регрессионной модели. Для оценки вероятности отсутствия неблагоприятного течения заболевания применялся метод регрессионного анализа выживаемости Каплана–Мейера. Достоверность различий оценивали с помощью критерия long rank.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

1. Клинико-статистические закономерности распределения и течения сердечно-сосудистой патологии при хронической обструктивной болезни легких

За период 2007-2011 гг. частота госпитализаций в терапевтический стационар по поводу ХОБЛ составила 9,1% от общего числа случаев госпитализации. Мужчин было – 55,1%, женщин – 44,9%, средний возраст пациентов на момент первой госпитализации составил 61,0 (53,0;71,0) лет, средняя длительность ХОБЛ – 14,2±8,8 лет. Структура больных по степени тяжести бронхообструкции: II степень у 37,8%, III у 46,0%, IV у 16,2%. В целом индекс коморбидности Charlson у больных ХОБЛ составил 3,1 ± 1,5, у мужчин 3,3 ± 1,4, у женщин 3,0 ± 1,5.

У 36,2% больных ХОБЛ сочеталась с АГ: первая степень АГ отмечена у 47,1%, вторая – у 46,3% и третья – у 6,6%. Средний возраст больных ХОБЛ в сочетании с АГ был статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем у лиц без АГ. Частота встречаемости АГ у женщин была статистически значимо выше, чем у мужчин ($\chi^2 = 4,54$, $df = 1$, $p = 0,040$). Средняя длительность ХОБЛ при наличии АГ была статистически значимо ($p < 0,001$) выше, чем у лиц без АГ. У 16,3% пациентов АГ существовала до формирования ХОБЛ.

У 25,8% больных ХОБЛ сочеталась с хронической ИБС. У 90 больных имела место стабильная стенокардия напряжения. Средний возраст больных ХОБЛ с ИБС был статистически значимо ($p < 0,0001$) выше, чем у больных ХОБЛ без ИБС. Средняя длительность ХОБЛ при наличии ИБС была статистически значимо ($p = 0,023$) выше, чем у лиц без ИБС. У 13,5% пациентов ИБС существовала до формирования ХОБЛ. У 3,7% больных ХОБЛ по данным ЭКГ покоя имела место фибрилляция предсердий, а у 7,4% - экстрасистолия.

У 4,3% больных имело место сочетание ХОБЛ с СД 2 типа, у 26,1% – с БА. В группе пациентов с сочетанием ХОБЛ и БА число женщин было статистически значимо выше ($\chi^2 = 11,6$, $df = 1$, $p = 0,001$) по сравнению с группой больных ХОБЛ без БА. Средняя длительность БА составила $18,9 \pm 9,6$ лет, а средняя длительность ХОБЛ в этой группе $14,0 \pm 9,0$ лет. Частота регистрации АГ у больных ХОБЛ с БА составила 52,0%, а без нее - 30,6%, различия статистически значимы ($\chi^2 = 13,5$, $df = 1$, $p < 0,001$).

У 20,7% больных диагностировано ХЛС. У мужчин ХЛС выявлялось в 27,5% случаев, против 12,4% у женщин (различия статистически значимые, $\chi^2 = 12,9$, $df = 1$, $p < 0,001$). В группе больных ХОБЛ с БА ХЛС зарегистрировано у 13,3%, а среди больных ХОБЛ без БА у 23,4% (различия статистически значимы, $\chi^2 = 3,9$, $df = 1$, $p = 0,048$).



Установлено наличие средней силы статистически значимой корреляционной связи между наличием ИБС и возрастом, уровнем холестерина (ХС), длительностью и степенью тяжести ХОБЛ, между наличием АГ и полом, уровнем ХС, длительностью и степенью тяжести ХОБЛ (Рисунок 1).

2. Хроническое легочное сердце у больных изолированной хронической обструктивной болезнью легких: клиничко-лабораторно-функциональные сопоставления

Микробиологическое исследование мокроты идентифицировало в значимых количествах возбудителей у 28 из 40 больных изолированной ХОБЛ в период обострения (ассоциации микроорганизмов в 6 случаях). Среди больных ХОБЛ без ХЛС этиологически значимые возбудители обнаружены у 52,4%, а при наличии ХЛС у 89,5% (различия статистически значимы, $\chi^2 = 4,9$, $df = 1$, $p = 0,016$). У больных ХОБЛ без ХЛС ведущим этиологическим агентом обострения заболевания являлся *S. pneumoniae*, в то время как у больных с ХЛС – представители семейства *Enterobacteriaceae*, в том числе *Klebsiella pneumoniae*. У больных ХОБЛ установлены статистически значимые ($p < 0,05$) корреляционные связи между наличием грамотрицательных микроорганизмов и частотой обострения заболевания (коэффициент корреляции Gamma 0,49), степенью его тяжести (коэффициент корреляции Gamma 0,57), наличием ХЛС (коэффициент корреляции Gamma 0,73).

Из 40 обследованных пациентов с ХОБЛ серопозитивная реакция на антитела иммуноглобулинов класса G (IgG) к *Chlamydomphila pneumoniae* выявлена у 5. Среди практически здоровых лиц аналогичные антитела к *Chlamydomphila pneumoniae* выявлялись у 2, разница статистически не значимая. Антитела Ig G к *Chlamydomphila pneumoniae* в крови были обнаружены только у больных с III и IV степенью тяжести ХОБЛ. При проведении корреляционного анализа у больных изолированной ХОБЛ установлены статистически значимые ($p < 0,05$) корреляционные связи между Ig G-позитивностью к *Chlamydomphila pneumoniae* и частотой обострения заболевания (коэффициент корреляции Gamma 0,74), величиной ОФВ₁ (коэффициент корреляции Gamma -0,57), величиной СрДЛА (коэффициент корреляции Gamma 0,65).

Отмечен статистически значимо более высокий уровень в крови ИЛ-1 β ($p < 0,001$), ФНО- α ($p < 0,001$), МДА ($p = 0,001$) и более низкая активность каталазы ($p = 0,002$) у больных ХОБЛ при наличии ХЛС по сравнению с группой лиц ХОБЛ, не имеющих этого осложнения. У больных ХОБЛ имело место статистически значимая корреляционная связь между уровнями ИЛ-1 β , ФНО- α , МДА в крови, активностью каталазы крови и частотой обострения заболевания ($r = 0,50$, $p = 0,001$, $r = 0,39$, $p = 0,028$, $r = 0,68$, $p < 0,001$, $r = -0,62$, $p < 0,001$, соответственно), показателями ОФВ₁ ($r = -0,69$, $p < 0,001$, $r = -0,46$, $p = 0,003$, $r = -0,59$, $p < 0,001$, $r = 0,63$, $p < 0,001$, соответственно), SaO₂ ($r = -0,62$, $p < 0,001$, $r = -0,51$, $p = 0,001$, $r = -0,35$, $p = 0,026$, $r = 0,37$, $p = 0,017$, соответственно) и индексом Боде (коэффициент корреляции Gamma 0,69, 0,70, 0,48, -0,49, соответственно).

У больных ХОБЛ, имевших серопозитивную реакцию на антитела Ig G к *Chlamydomphila pneumoniae*, отмечен статистически значимо более высокий уровень в крови ИЛ-1 β , ФНО- α и МДА по сравнению с лицами у которых была серонегативная реакция (Таблица 1). Коэффициент корреляции Gamma между Ig G-позитивностью к *Chlamydomphila pneumo-*

nia и уровнями ИЛ-1 β , ФНО- α , МДА и активностью каталазы составил 0,64 ($p < 0,05$), 0,84 ($p < 0,05$), 0,61 ($p < 0,05$), -0,67 ($p < 0,05$), соответственно.

Таблица 1 – Маркеры воспаления, активности перекисного окисления липидов и состояния антиоксидантной защиты у больных ХОБЛ в зависимости от наличия антител к *Chlamydomphila pneumoniae* (Ме (Q25;Q75))

Показатель	Больные ХОБЛ с «+» реакцией на антитела к <i>C. pneumoniae</i> , n=5	Больные ХОБЛ с «-» реакцией на антитела к <i>C. pneumoniae</i> , n=35	Уровень значимости, р
ИЛ-1 β , пг/мл	115,2 (110,6;128,7)	70,1 (41,2;101,1)	0,017
ФНО- α , пг/мл	47,1 (29,8;75,6)	10,9 (0;22,6)	<0,001
МДА, мкмоль/л	3,5 (3,4;3,6)	2,8 (2,4;3,2)	0,029
Каталаза, мКат/л	17,4 (17,3;17,9)	20,0 (18,4;20,9)	0,070

У больных ХОБЛ корреляционный анализ показал наличие статистически значимых связей между уровнем ИЛ-1 β , ФНО- α , МДА в крови и полученными при проведении эхокардиоскопии данными: размерами ЛП ($r = 0,58-0,59$, $p < 0,001$; $r = 0,34-0,39$, $p = 0,034-0,013$; $r = 0,54$, $p < 0,001$), ПП ($r = 0,57-0,59$, $p < 0,001$; $r = 0,43$, $p = 0,005$; $r = 0,50-0,56$, $p = 0,001$), КДР ПЖ ($r = 0,68$, $p < 0,001$; $r = 0,54$, $p < 0,001$), ТПС ПЖ ($r = 0,81$, $p < 0,001$; $r = 0,58$, $p < 0,001$; $r = 0,46$, $p = 0,003$), СрДЛА ($r = 0,81$, $p < 0,001$; $r = 0,73$, $p < 0,001$; $r = 0,44$, $p = 0,004$), между уровнем МДА в крови и величиной ФВ ЛЖ ($r = -0,32$, $p = 0,046$). Выявлено наличие статистически значимых ($p < 0,05$) связей между средним количеством суправентрикулярных экстрасистол за сутки и показателями ОФВ₁ ($R = -0,53$), SaO₂ ($R = -0,48$), ТПС ПЖ ($R = 0,58$), КДР ПЖ ($R = 0,49$), СрДЛА ($R = 0,53$), уровнями в крови ИЛ-1 β ($R = 0,68$), ФНО- α ($R = 0,61$), МДА ($R = 0,47$), показателем SDNNi ($R = -0,52$); между средним количеством желудочковых экстрасистол за сутки и частотой обострения заболевания ($R = 0,40$),

показателями SaO₂ (R = -0,32), КДР ПЖ (R = 0,46), ТПСЖ (R = 0,41), уровнем в крови ИЛ-1β (R = 0,35), показателем SDNNi (R = -0,34). Установлено так же у больных ХОБЛ наличие статистически значимых (p < 0,05) корреляционных связей между временными показателями ВРС (SDNNi, rMMSD, pNN50%) и частотой обострения заболевания (R = -0,42, r = -0,48, r = -0,63, соответственно), показателями ОФВ₁ (R = 0,53, R = 0,41, R = 0,47, соответственно), SaO₂ (R = 0,50, R = 0,50, R = 0,56, соответственно), КДР ПЖ (R=-0,48, R=-0,56, R=-0,67, соответственно), ТПСЖ (r=-0,64, r=-0,65, r=-0,73, соответственно), СрДЛА (R=-0,52, R=-0,50, R=-0,58, соответственно), уровнями в крови ИЛ-1β (R=-0,60, R=-0,63, R=-0,70, соответственно), ФНО-α (R=-0,56, R=-0,51, R=-0,66, соответственно).

Выявлены статистически значимые различия в распределении гемодинамических типов микроциркуляции у больных ХОБЛ с ХЛС и без него ($\chi^2 = 26,6$, df = 3, p < 0,001).

Уровень ИЛ-1β в крови был статистически значимо более высокий у носителей генотипов СТ+ТТ по полиморфизму 3953Т гена IL-1β, чем у носителей генотипа СС как у практически здоровых лиц, так и у больных ХОБЛ (p < 0,001, p = 0,006). Больные ХОБЛ носители генотипа GA+AA по полиморфизму G-308A гена TNF-α имели статистически значимо (p = 0,014) более высокий уровень ФНО-α в крови. Отмечены статистически значимые более низкая активность каталазы и более высокий уровень МДА в крови у практически здоровых и больных ХОБЛ носителей генотипа СС полиморфного локуса С-262Т гена каталазы, чем у лиц носителей генотипа СТ (p = 0,001 и p < 0,001; p = 0,004 и p = 0,001).

Установлены статистически значимые различия в распределении частот генотипов и аллелей по полиморфному локусу С3953Т гена IL-1β (p = 0,019, p = 0,006, соответственно) и частот генотипов по полиморфизму I/D гена ACE (p = 0,004) у больных ХОБЛ с легочной гипертензией и в ее отсутствии (Рисунок 2 и 3). ОР вероятности формирования ле-

гочной гипертензии для аллеля Т и генотипа СТ+ТТ по полиморфизму С3953Т гена IL-1 β составил 2,0, ДИ 1,42-2,88 и 2,33, ДИ 1,34-4,8, соответственно, а для генотипа ID по полиморфизму I/D гена ACE – 4,33, ДИ 1,18–15,97.

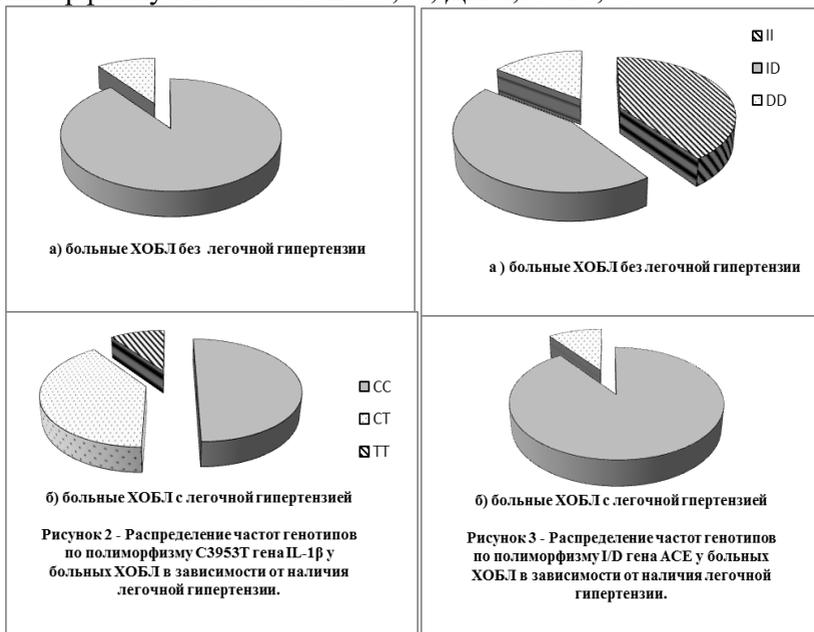


Рисунок 2 - Распределение частот генотипов по полиморфизму С3953Т гена IL-1 β у больных ХОБЛ в зависимости от наличия легочной гипертензии.

Рисунок 3 - Распределение частот генотипов по полиморфизму I/D гена ACE у больных ХОБЛ в зависимости от наличия легочной гипертензии.

Выявлен статистически значимо более низкий уровень СрДЛА у больных ХОБЛ носителей генотипа CC полиморфного локуса С3953Т гена IL-1 β по сравнению с носителями генотипов СТ+ТТ ($p = 0,004$). Больные ХОБЛ носители генотипа II полиморфного локуса I/D гена ACE имели статистически значимо более низкие средние значения размеров ПП ($p = 0,009$, $p = 0,016$), КДР ПЖ ($p = 0,010$, $p = 0,032$), ТПС ПЖ ($p = 0,002$, $p = 0,010$), СрДЛА ($p = 0,001$, $p = 0,008$) по сравнению с носителями генотипов ID и DD, соответственно.

Больные ХОБЛ, носители генотипа AA по полиморфизму A1166C гена AGT2R1 имели статистически значимо более низкие временные показатели ВРС, и более высокое отношение LF/HF ($p = 0,004$) по сравнению с носителями ге-

нотипов АС+СС. У больных ХОБЛ, носителей генотипа СС по полиморфизму С3953Т гена IL-1 β по сравнению с носителями генотипов СС+ТТ выявлен статистически значимо более высокий показатель микроциркуляции (ПМ).

3. Ишемическая болезнь сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких: клинико-лабораторно-функциональные сопоставления

Микробиологическое исследование мокроты идентифицировало в значимых количествах возбудителей у 20 больных ХОБЛ при сочетании с ИБС (микст-инфекция - у 4 человек). У больных ХОБЛ в сочетании с ИБС ведущим этиологическим агентом обострения заболевания являлись бактерии семейства Enterobacteriaceae (прежде всего *Klebsiella pneumoniae*) и *St. aureus*.

Максимальное число серопозитивных лиц к *Chlamydomphila pneumoniae* отмечено в группе пациентов ХОБЛ с ИБС, причем эта группа статистически значимо отличалась от группы практически здоровых ($\chi^2 = 5,46$, $df = 1$, $p = 0,014$). Несмотря на значимые отличия между больными ХОБЛ с ИБС и практически здоровыми можно заметить, что большинство больных даже с сочетанной патологией были все же серонегативны.

Средние уровни ИЛ-1 β , ФНО- α , МДА в крови у больных ХОБЛ+ИБС были статистически значимо выше, а активность каталазы – ниже, чем у пациентов как с изолированной ХОБЛ ($p = 0,008$, $p = 0,010$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, соответственно), так и с изолированной ИБС ($p < 0,001$, $p = 0,010$, $p = 0,022$, $p = 0,003$, соответственно).

У больных изолированной ИБС и при сочетании ХОБЛ с ИБС, имевших серопозитивную реакцию на антитела Ig G к *Chlamydomphila pneumoniae*, отмечен статистически значимо более высокий уровень в крови ИЛ-1 β , ФНО- α , МДА по сравнению с лицами у которых была серонегативная реакция. Коэффициент корреляции Гамма у больных ХОБЛ в сочета-

нии с ИБС между IgG-позитивностью к *Chlamydomphila pneumoniae* и уровнями ИЛ-1 β , ФНО- α , МДА и активностью каталазы составил 0,51 ($p < 0,05$), 0,50 ($p < 0,05$), 0,53 ($p < 0,05$), - 0,47 ($p < 0,05$), соответственно. Не было выявлено статистически значимых различий в показателях липидного спектра крови как у больных изолированной ИБС, так и при сочетанной патологии в зависимости характера реакции на антитела Ig G к *Chlamydomphila pneumoniae*.

Размеры ПП были статистически значимо ($p < 0,001$) выше в группе больных ХОБЛ с ИБС по сравнению с больными изолированной ХОБЛ. Отмечены статистически значимо более высокие показатели размеров ЛП ($p < 0,001$, $p < 0,001$ и $p = 0,041$, $p = 0,013$), КСР ЛЖ ($p < 0,001$ и $p = 0,040$) и КДР ЛЖ ($p < 0,001$ и $p = 0,030$), КСО ЛЖ ($p < 0,001$ и $p = 0,031$) и КДО ЛЖ ($p < 0,001$ и $p = 0,007$), ММЛЖ ($p < 0,001$ и $p = 0,005$) у больных ХОБЛ с ИБС по сравнению с больными как изолированной ХОБЛ, так и изолированной ИБС, соответственно. Показатели Е ЛЖ, Е/А ЛЖ у больных ХОБЛ с ИБС были статистически значимо более низкими ($p < 0,001$), а А ЛЖ более высокий ($p = 0,011$), чем у больных изолированной ХОБЛ. Показатели Е ЛЖ и Е/А ЛЖ в группе больных ХОБЛ с ИБС были статистически значимо ниже ($p = 0,003$ и $p = 0,041$, соответственно), чем у больных изолированной ИБС. Показатель Е ПЖ у пациентов с сочетанной патологией был значимо ниже, чем у больных изолированной ХОБЛ ($p < 0,001$). Показатели Е ПЖ и Е/А ПЖ у больных ХОБЛ с ИБС были статистически значимо более низкими ($p < 0,001$), а А ПЖ более высоким ($p < 0,001$), чем у больных изолированной ИБС. Частота регистрации диастолической дисфункции ПЖ у больных ХОБЛ в сочетании с ИБС была статистически значимо выше, чем у больных изолированной ХОБЛ ($\chi^2 = 4,0$, $df = 1$, $p = 0,045$). Различия в распределении типов ремоделирования левого желудочка между группами больных изолированной ИБС и ХОБЛ с ИБС были статистически значимыми ($\chi^2 = 10,4$, $df = 4$, $p = 0,035$).

Выполненный корреляционный анализ у больных ХОБЛ с ИБС показал наличие дополнительно статистически значимых связей между уровнем ИЛ-1 β в крови и иММЛЖ ($r = 0,59$, $p < 0,001$), значением Е/А ЛЖ ($r = -0,57$, $p < 0,001$), между уровнем ФНО- α в крови и иКСО ЛЖ ($r = 0,36$, $p = 0,030$), иКДО ЛЖ ($r = 0,35$, $p = 0,038$), иММЛЖ ($r = 0,35$, $p = 0,038$), между уровнем МДА и ТЗСЛЖ ($r = 0,43$, $p = 0,009$), иММЛЖ ($r = 0,44$, $p = 0,007$), между активностью каталазы и ТЗСЛЖ ($r = -0,52$, $p = 0,001$), ТМЖП ($r = -0,40$, $p = 0,015$), отношением Е/А ЛЖ ($r = 0,46$, $p = 0,004$), иММЛЖ ($r = -0,46$, $p = 0,005$).

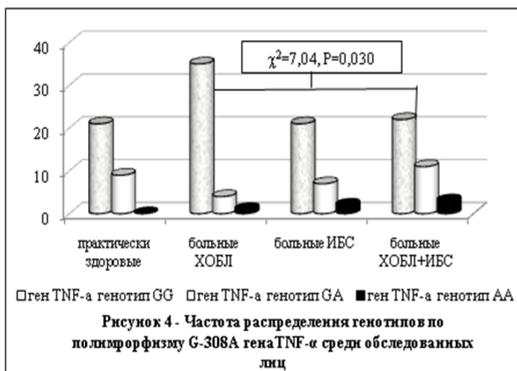
У больных ХОБЛ с ИБС среднее количество наджелудочковых экстрасистол за сутки было статистически значимо выше, чем у лиц с изолированной ИБС и ХОБЛ ($p = 0,005$, $p = 0,019$). Среднее количество желудочковых экстрасистол за сутки у больных ХОБЛ с ИБС было статистически значимо ($p < 0,001$) выше, чем у лиц с изолированной ХОБЛ. Эпизоды фибрилляции предсердий статистически значимо чаще регистрировались у больных ХОБЛ с ИБС по сравнению с больными изолированной ИБС ($p = 0,039$).

Было выявлено статистически значимое снижение таких параметров ВРС, как SDNNi, rMSSD и pNN50% у пациентов при сочетании ХОБЛ с ИБС как по сравнению с больными изолированной ХОБЛ ($p = 0,041$, $p = 0,002$, $p = 0,007$), так и по сравнению с больными изолированной ИБС ($p = 0,030$, $p = 0,035$, $p = 0,026$).

У больных ХОБЛ в сочетании с ИБС, отмечалось статистически значимое снижение ПМ ($p = 0,013$) по сравнению с больными изолированной ХОБЛ. Выявлены статистически значимые различия в распределении гемодинамических типов микроциркуляции между больными ХОБЛ в сочетании с ИБС и больными изолированной ХОБЛ ($\chi^2 = 19,2$, $df = 4$, $p = 0,001$) и ИБС ($\chi^2 = 11,2$, $df = 4$, $p = 0,024$).

Установлены статистически значимые различия в распределении генотипов (Рисунок 4) и аллелей по полимор-

физму G-308A гена TNF- α между больными изолированной ХОБЛ и пациентами, имевшими ХОБЛ с ИБС. OR вероятности формирования ИБС у больных ХОБЛ для аллеля А по



полиморфизму G-308A гена TNF- α составил 1,73, ДИ 1,27:2,38, а генотип GG и аллель G выступали в качестве протективного фактора (OR=0,51, ДИ 0,34:0,79 и OR=0,58, ДИ 0,42:0,79).

Установлены

статистически значимые различия в распределении генотипов и аллелей по полиморфизму C-262T гена каталазы между группой практически здоровых лиц и больными изолированной ИБС и с сочетанной патологией (Рисунок 5). У больных изолированной ХОБЛ так же выявлены статистически значимые различия ($\chi^2 = 9,46$, $p = 0,009$) в распределении генотипов по полиморфизму C-262T гена каталазы по сравнению с больными с коморбидной патологией.

При исследовании полиморфизма (e2/e3/e4) гена APO-E установлены статистически значимые различия в распределении генотипов между группами практически здоровых лиц и больными как изолированной ИБС, так и сочетанной патологией ХОБЛ+ИБС ($\chi^2 = 9,69$, $p = 0,046$ и $\chi^2 = 16,9$, $p = 0,002$, соответственно). Распределение генотипов по



полиморфизму (e2/e3/e4) гена APO-E существенно различалось между больными изолированной ХОБЛ и с коморбидной патологией ($\chi^2 = 17,8$, $p = 0,001$, соответственно). OR вероятности формирования ИБС у больных ХОБЛ, носителей генотипа e3/e4 и аллеля e4 составил 2,6, ДИ 1,73:3,98 и 2,00, ДИ 1,47:2,60, соответственно.

У больных ХОБЛ в сочетании с ИБС установлен статистически значимо более высокий уровень общего ХС и ХС ЛПНП у носителей генотипа GA по полиморфизму G-308A гена TNF- α по сравнению с носителями генотипа GG ($p = 0,012$ и $p = 0,040$, соответственно), у носителей генотипа CC по полиморфизму C-262T гена каталаза по сравнению с носителями генотипа CT ($p = 0,009$ и $p = 0,025$, соответственно), у носителей генотипа e3/e4 по полиморфизму e2/e3/e4 гена APO-E по сравнению с носителями генотипа e3/e3 ($p = 0,013$ и $p = 0,023$, соответственно).

У больных ХОБЛ с ИБС, имеющих генотип GA по полиморфизму G-308A гена TNF- α , отмечены статистически значимо более высокие размеры ЛП ($p = 0,025$, $p = 0,048$), иКСР ЛЖ ($p = 0,013$), иКСО ЛЖ ($p = 0,017$), а так же более низкие показатели ФВ ЛЖ ($p = 0,017$) по сравнению с больными с генотипом GG. У пациентов ХОБЛ с ИБС с II генотипом по полиморфизму I/D гена ACE значения показателей ТМЖП иММЛЖ были статистически значимо ниже, а показатель E ЛЖ выше по сравнению с пациентами с генотипами ID и DD ($p = 0,021$, $p = 0,021$, $p = 0,024$ и $p = 0,019$, $p < 0,001$, $p = 0,046$, соответственно). Значения показателя ТЗСЛЖ у больных ХОБЛ+ИБС с генотипом II были статистически значимо ниже, чем у лиц с генотипом ID ($p = 0,027$). Средние показатели иММЛЖ в группе больных с сочетанной патологией, имеющих генотип AA по полиморфизму A1166C гена AGT2R1, были статистически значимо выше, чем в группе больных с генотипами AC+CC ($p = 0,020$).

4. Артериальная гипертония у больных хронической обструктивной болезнью легких: клиничко-лабораторно-функциональные сопоставления

Микробиологическое исследование мокроты идентифицировало в значимых количествах возбудителей у 13 больных ХОБЛ с АГ (микст-инфекция у 2 человек). Существенных различий в структуре обострения у больных изолированной ХОБЛ и при сочетании ХОБЛ с АГ не выявлено ($\chi^2 = 2,1$, $df = 6$, $p = 0,914$).

Из обследованных пациентов ХОБЛ с АГ серопозитивная реакция на антитела Ig G к *Chlamydomphila pneumoniae* выявлена у 3.

Средний уровень ИЛ-1 β в сыворотке крови у больных ХОБЛ с АГ был статистически значимо выше, чем у пациентов как изолированной ХОБЛ ($p = 0,046$), так и изолированной АГ ($p < 0,001$). Средний уровень ФНО- α и МДА в крови у больных ХОБЛ с АГ был статистически значимо выше, а активность каталазы ниже, чем у больных изолированной АГ ($p = 0,038$, $p = 0,041$, $p = 0,024$, соответственно).

Установлено наличие статистически значимых ($p < 0,05$) корреляционных связей между группой сердечно-сосудистого риска у больных ХОБЛ с АГ и уровнем МДА в крови, активностью каталазы (коэффициент корреляции Gamma 0,73 и -0,63, соответственно). У пациентов ХОБЛ с АГ отмечено наличие значимых корреляционных связей между уровнями ИЛ-1 β , МДА и ХС ($r = 0,59$, $p = 0,002$, $r = 0,63$, $p = 0,001$, соответственно).

Величина иММЛЖ была статистически значимо выше ($p = 0,049$) в группе больных ХОБЛ с АГ по сравнению с группой больных изолированной АГ. Различия в распределении типов ремоделирования левого желудочка между группами больных изолированной АГ и ХОБЛ в сочетании с АГ были статистически не значимыми ($\chi^2 = 4,9$, $df = 4$, $p = 0,303$). Показатель Е ЛЖ, Е ПЖ, Е/А ПЖ в группе больных ХОБЛ с

АГ был статистически значимо ниже, чем у больных изолированной АГ ($p = 0,01$, $p = 0,001$ и $p = 0,005$, соответственно). Диастолическая дисфункция ЛЖ отмечена у 14 больных ХОБЛ с АГ (у всех по I типу), у 12 изолированной АГ (различия статистически не значимы $\chi^2 = 1,1$ $df = 1$, $p = 0,287$) и у 4 изолированной ХОБЛ (у всех по I типу) (различия статистически значимы $\chi^2 = 15,0$, $df = 1$, $p < 0,001$).

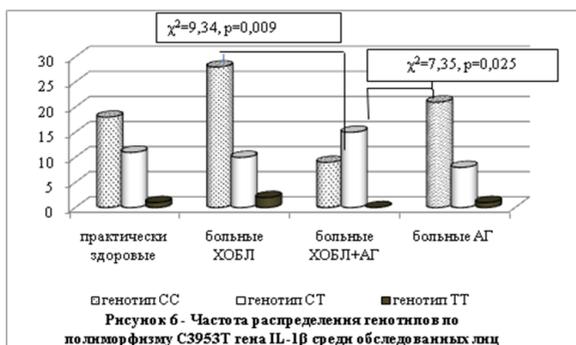
Анализ данных СМАД свидетельствовал о наличии статистически значимо более высоких показателей ДАДд ($p = 0,028$), САДн ($p = 0,018$), ДАДн ($p = 0,005$) ИВСАДн ($p = 0,011$) ИВДАДн ($p = 0,002$) у больных ХОБЛ с АГ по сравнению с больными изолированной АГ. При сочетании ХОБЛ с АГ в большем проценте случаев выявлялись лица с показателем ВАР САДд, превышающим нормальные ($\chi^2 = 7,02$, $df = 1$, $p = 0,014$). При этом показатель ВАР САДд у лиц с ХОБЛ и АГ был статистически значимо ($p = 0,010$) выше, чем у лиц с изолированной АГ.

Отмечены статистически значимые различия в распределении типов суточного профиля систолического ($\chi^2 = 8,9$, $df = 3$, $p = 0,030$) и диастолического ($\chi^2 = 14,0$, $df = 3$, $p = 0,003$) АД между группами больных ХОБЛ с АГ и изолированной АГ. У больных ХОБЛ с АГ и изолированной АГ, имеющих суточный профиль АД (систолического и диастолического) типа «nondippers», выявлен статистически значимо более высокий уровень ИЛ-1 β в крови, чем у лиц, имеющих суточный профиль АД типа «dippers» ($p = 0,014$, $p = 0,026$ и $p = 0,018$, $p = 0,041$). У пациентов с коморбидной патологией, имеющих суточный профиль диастолического АД типа «nondippers» отмечены значимо более высокие уровни ФНО- α ($p = 0,037$), МДА ($p = 0,021$) и более низкая активность каталазы ($p = 0,030$) в крови по сравнению с лицами, имеющими суточный профиль типа «dippers». При наличии суточного профиля диастолического АД типа «nightpeakers» у больных ХОБЛ с АГ уровни ИЛ-1 β , МДА в крови были статистически значимо ($p = 0,047$ и $p = 0,047$, соответственно) выше, а активность каталазы статистически значимо ($p = 0,028$) ниже, чем при

наличии суточного профиля диастолического АД типа «dippers».

При сравнении показателей ЛДФ-граммы между больными ХОБЛ с АГ и изолированной АГ выявлены статистически значимые различия в средних значениях ПМ ($p = 0,006$), ALF и ACF ($p < 0,001$). Отмечены статистически значимые различия в распределении гемодинамических типов микроциркуляции в указанных группах больных ($\chi^2 = 21,5$, $df = 8$, $p = 0,006$

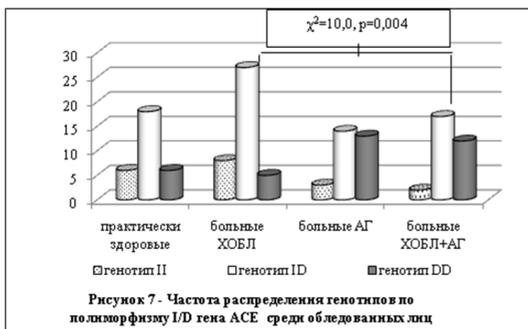
Установлены статистически значимые различия в рас-



пределении генотипов по полиморфизму C3953T гена IL-1β между больными изолированной АГ и пациентами, имевшими ХОБЛ в сочета-

нии с АГ и между группами больных изолированной ХОБЛ и больными ХОБЛ с АГ (Рисунок 6). OR вероятности формирования АГ у больных ХОБЛ жителей Астраханской области для генотипов СТ+ТТ по полиморфизму C3953T гена IL-1β составил 2,28, ДИ 1,21:4,34.

Установлены статистически значимые различия в распределении генотипов и аллелей по полиморфизму I/D гена ACE между группами больных изолированной ХОБЛ и больными, имеющими ХОБЛ с АГ ($\chi^2 = 10,0$, $df = 2$, $p = 0,004$ и $\chi^2 = 6,38$, $df = 1$, $p = 0,012$, соответственно) (Рисунок 7). OR вероятности формирования АГ у больных ХОБЛ жителей Астраханской области для генотипа DD по полиморфизму I/D гена ACE составил 1,83, ДИ 1,18:2,83, а для аллеля D – 1,95, ДИ 1,18:3,22.



У больных ХОБЛ в сочетании с АГ носителей генотипа СТ по полиморфизму С3953Т гена IL-1 β отмечены статистически более высокие показатели

размеров ЛП, иКСО ЛЖ, А ЛЖ и более низкие показатели ФВ ЛЖ по сравнению с носителями генотипа СС ($p = 0,030$, $p = 0,022$, $p = 0,011$, и $p = 0,032$, соответственно). У пациентов ХОБЛ с АГ носителей DD генотипа по полиморфизму I/D гена ACE значения показателя иММЛЖ было статистически значимо выше по сравнению с пациентами с генотипами II+ID ($p = 0,003$). Показатель Е/А ЛЖ у носителей генотипа DD по полиморфизму I/D гена ACE был статистически значимо ($p = 0,021$) ниже, чем у носителей генотипов II+ID.

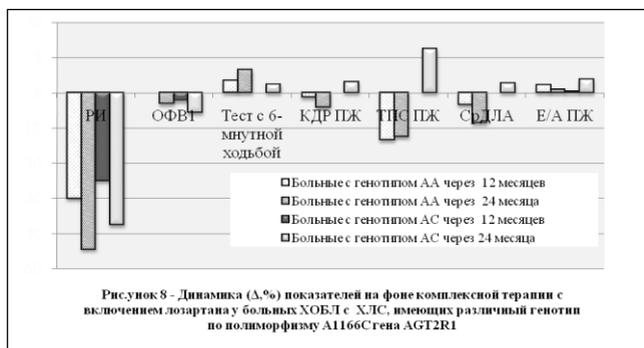
Установлены статистически значимые различия в распределении генотипов по полиморфизмам С3953Т гена IL-1 β и I/D гена ACE у больных ХОБЛ с АГ в зависимости от суточного профиля систолического АД ($\chi^2 = 9,33$, $df = 2$, $p = 0,009$ и $\chi^2 = 13,0$, $df = 4$, $p = 0,011$, соответственно) и в распределении генотипов по полиморфизму I/D гена ACE в зависимости от характера суточного профиля диастолического АД ($\chi^2 = 15,3$, $df = 4$, $p = 0,004$).

5. Генетические факторы и результативность терапии у больных хронической обструктивной болезнью легких

В группе больных ХОБЛ, имевших генотип СТ по полиморфизму С-262Т гена каталазы в ходе проводимой стандартной бронхолитической терапии уже через 18 месяцев имели место статистически значимо более низкие баллы, отражающие выраженность кашля ($p = 0,039$), объема мокроты

($p = 0,003$), показатель РИ ($p = 0,042$), а через два года имели место и статистически значимо более низкие баллы, отражающие выраженность одышки и хрипов ($p = 0,015$, $p = 0,002$, соответственно) по сравнению с имеющими генотип СС. Через 2 года терапии у носителей генотипа СТ по полиморфизму С-262Т гена каталазы показатель РИ уменьшился на $1,15 \pm 0,27$ баллов, а у носителей генотипа СС на $0,69 \pm 0,24$ баллов по сравнению с исходным (разница статистически значима $p < 0,001$). У больных ХОБЛ тяжелого течения, имевших генотип СТ по полиморфизму С-262Т гена каталазы на фоне стандартного лечения темпы снижения ОФВ₁ через 12, 18 и 24 месяцев были статистически ниже ($p < 0,05$), чем у лиц с генотипом СС. Полученные результаты могут быть объяснены с тех позиций, что носители генотипа СС и СТ по полиморфизму С-262Т гена каталазы имеют различную исходную активность каталазы.

У больных ХОБЛ с ХЛС на фоне стандартной бронхо-



литической терапии в сочетании с ингибитором рецепторов ангиотензина II (лозартаном)

через 24 месяцев отмечалось уменьшение показателя РИ в среднем на 42,1%, снижение давление в легочной артерии в среднем на 3,6%, повышение толерантности к физической нагрузке по показателю теста с 6-ти минутной ходьбой в среднем на 4,6%. На Рисунке 8 представлена динамика оцениваемых показателей у больных, имеющих разный генотип по полиморфизму А1166С гена АGТ2R1. В группе больных, имевших генотип АА по полиморфизму А1166С гена

AGT2R1, через 18 месяцев имело место статистически значимое снижение показателей КДР ПЖ ($p = 0,043$), ТПСПЖ ($p = 0,001$) и СрДЛА ($p = 0,095$), а через 24 месяца статистически значимое повышение показателя теста с 6-ти минутной ходьбой по сравнению с группой носителями генотипа АС.

6. Прогнозирование индивидуального риска развития сердечно-сосудистой патологии у больных хронической обструктивной болезнью легких

В результате проведенного анализа были построены модели индивидуального прогнозирования развития ХЛС, ИБС и АГ при ХОБЛ.

Конечная модель прогноза формирования ХЛС при ХОБЛ выглядит следующим образом:

$$P = 2,71828^{(3,701 + 1,572 \times \text{генотип по полиморфизму I/D гена ACE} - 0,085 \times \text{SDNNi} - 1,858 \times \text{генотип по полиморфизму A1166C гена AGT2R1})} / (1 + 2,71828^{(3,701 + 1,572 \times \text{генотип по полиморфизму I/D гена ACE} - 0,085 \times \text{SDNNi} - 1,858 \times \text{генотип по полиморфизму A1166C гена AGT2R1)})$$

При этом: «Носительство генотипов по полиморфизму I/D гена АСЕ» принимается равным 1, если у пациента генотип II, 2, если генотип ID и 3, если генотип DD. «Носительство генотипов по полиморфизму A1166C гена AGT2R1» принимается равным 1, если у пациента генотип AA, 2, если генотип AC, 3, если генотип CC.

Прогноз вероятности при $P < 0,5$ (<50%) указывает на низкий риск развития ХЛС, при $P > 0,5$ (>50%) – на высокий. Для модели прогнозирования ХЛС у больных ХОБЛ коэффициент конкордации составил 81,6%, чувствительность 81,1%, специфичность 82,1%.

Конечная модель прогноза формирования ИБС при ХОБЛ выглядит следующим образом:

$$P = 2,71828^{(-11,24 + 0,103 \times \text{длительность ХОБЛ} + 0,224 \times \text{ИМТ} + 1,199 \times \text{генотип по полиморфизму e2/e3/e4 гена APO-E} + 1,550 \times \text{генотип по полиморфизму G-308A гена TNF-}\alpha)} / (1 + 2,71828^{(-11,24 + 0,103 \times \text{длительность ХОБЛ} + 0,224 \times \text{ИМТ} + 1,199 \times \text{генотип по полиморфизму e2/e3/e4 гена APO-E} + 1,550 \times \text{генотип по полиморфизму G-308A гена TNF-}\alpha)})$$

При этом: «Носительство генотипов по полиморфизму e2/e3/e4 гена APO-E» принимается равным 1, если у пациента генотип e3e3, 2, если генотип e3e4, 3, если генотип e2e3, 4, если генотип e4e4. «Носительство генотипов по полиморфизму G-308A гена TNF-α» принимается равным 1, если у пациента генотип GG, 2, если генотип GA и 3, если генотип AA.

Прогноз вероятности при $P < 0,5$ (<50%) указывает на низкий риск развития ИБС, при $P > 0,5$ (>50%) – на высокий.

Для модели прогнозирования ИБС у больных ХОБЛ коэффициент конкордации составил 79%, чувствительность 77,8%, специфичность 80,0%.

Конечная модель прогноза формирования АГ при ХОБЛ выглядит следующим образом:

$$P = 2,71828^{(-12,74 + 2,722 \times \text{пол} + 3,198 \times \text{уровень липопротеидов низкой плотности} - 1,278 \times \text{степень тяжести ХОБЛ} + 1,633 \times \text{генотип по полиморфизму С3953Т гена ИЛ-1}\beta)} / (1 + 2,71828^{(-12,74 + 2,722 \times \text{пол} + 3,198 \times \text{уровень липопротеидов низкой плотности} - 1,278 \times \text{степень тяжести ХОБЛ} + 1,633 \times \text{генотип по полиморфизму С3953Т гена ИЛ-1}\beta)})$$

При этом: «Пол» принимается равным 1, если пациент мужчина или равен 2, если пациент женщина; «Степень тяжести ХОБЛ» принимается равной 1, если у пациента ХОБЛ второй степени, 2 – если третьей степени и 3- если четвертой; «Носительство генотипов по полиморфизму С3953Т гена ИЛ-1β» принимается равным 1, если у пациента генотип СС, 2, если генотип СТ и 3, если генотип ТТ.

Прогноз вероятности при $P < 0,5$ (<50%) указывает на низкий риск развития ИБС, при $P > 0,5$ (>50%) – на высокий.

Для модели прогнозирования АГ у больных ХОБЛ коэффициент конкордации составил 84,4%, чувствительность модели 70,8%, специфичность 92,5%.

Разработанные с помощью логистического регрессионного анализа модели прогнозирования ИБС и АГ оказались более эффективными в отношении исключения у пациентов возможного риска развития сердечно-сосудистой патологии на фоне ХОБЛ.

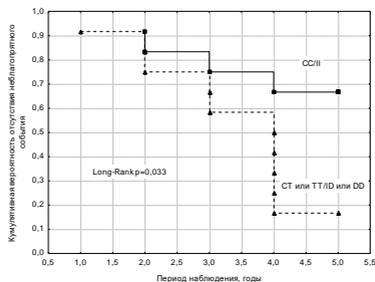


Рисунок 9 - Кривые Каплана-Майера кумулятивной вероятности отсутствия неблагоприятных событий в течение 5 лет наблюдения в группах больных ХОБЛ, носителей сочетания генотипов СС/II и СТ или ТТ/ID или DD по полиморфизмам С3953Т гена IL-1 β и I/D гена ACE

Одной из задач исследования было определение значения генетических факторов в оценке неблагоприятного течения ХОБЛ на основе 5-летнего наблюдения. Был выполнен анализ попарных сочетаний генотипов генов провоспалительных цитокинов и ренин-ангиотензиновой системы у 24 больных. На основании времени отсутствия наступления неблагоприятных событий в исследуемых группах установлено, что в течение 5 лет наблюдения в группе больных ХОБЛ, носителей гаплотипов СС/II по полиморфизмам С3953Т гена IL-1 β и I/D гена ACE вероятность отсутствия развития неблагоприятных событий больше по сравнению с группой, носителями гаплотипов СТ или ТТ/ID или DD ($p = 0,033$) (Рисунок 9).

ВЫВОДЫ

1. Частота встречаемости сердечно-сосудистой патологии у больных ХОБЛ, госпитализированных в общетерапевтическое отделение городской больницы, составляет 56,4% случаев, при этом лидирующее место занимает сочетание ХОБЛ с артериальной гипертензией (36,2%).

2. В результате бактериологического обследования мокроты у 60,8% больных при обострении ХОБЛ в сочетании с сердечно-сосудистой патологией выявлены микроорганизмы в диагностически значимой концентрации. Доминирующими микроорганизмами в мокроте при обострении ХОБЛ с ХЛС являются представители семейства Enterobacteriaceae, а при сочетании ХОБЛ со стабильной ИБС – бактерии семейства Enterobacteriaceae и *St. aureus*. Иммуноглобулин G-позитивность к *Chlamydomyces pneumoniae* у больных ХОБЛ оказывает влияние на содержание в крови провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1 β , фактора некроза опухоли- α) и малонового диальдегида.

3. Пациенты ХОБЛ с коморбидной сердечно-сосудистой патологией отличаются статистически значимо ($p < 0,05$) более высоким содержанием в крови провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1 β , фактора некроза опухоли- α) и малонового диальдегида по сравнению с пациентами изолированными ХОБЛ, стабильной ИБС, артериальной гипертензией.

4. Показатели структурно-функционального состояния, характеризующие степень выраженности гипертрофии правого желудочка, дилатации правого и левого предсердия, правого желудочка, легочной гипертензии, нарушений микроциркуляции, аритмического экстрасистолического синдрома и вариабельности ритма сердца у больных ХОБЛ коррелируют с маркерами системного воспаления и оксидативного стресса. У больных ХОБЛ с ИБС дополнительно имеются корреляционные связи уровней в крови интерлейкина-1 β , фактора некроза опухоли- α , малонового диальдегида с выраженностью гипертрофии левого желудочка, а при сочетании ХОБЛ с артериальной гипертензией – уровня в крови интерлейкина-1 β с суточным профилем систолического и диастолического артериального давления.

5. У больных ХОБЛ жителей Астраханской области установлены существенные межгрупповые различия: в распределении частот генотипов и аллелей по полиморфизму C3953T гена IL-1 β ($p = 0,019$, $p = 0,006$, соответственно) и частот генотипов по полиморфизму I/D гена ACE ($p = 0,004$)

между больными ХОБЛ с легочной гипертензией и в ее отсутствии; частот генотипов и аллелей по полиморфизму G-308A гена TNF- α ($p = 0,030$ и $p = 0,011$, соответственно), частот генотипов по полиморфизму e2/e3/e4 гена APO-E ($p = 0,001$), частот генотипов по полиморфизму C-262T гена каталазы ($p = 0,009$) между больными изолированной ХОБЛ и больными ХОБЛ в сочетании с ИБС; частот генотипов и аллелей по полиморфизму I/D гена ACE ($p = 0,004$ и $p = 0,012$, соответственно), частот генотипов по полиморфизму C3953T гена IL-1 β ($p = 0,009$) между больными изолированной ХОБЛ и больными ХОБЛ в сочетании с артериальной гипертензией.

6. У больных ХОБЛ установлена связь генетических полиморфизмов с параметрами структурного и функционального состояния сердечно-сосудистой системы. Полиморфизмы генов провоспалительных цитокинов проявляют свое влияние на характер течения бронхолегочного заболевания через детерминированность уровня синтеза соответствующих белков: уровень интерлейкина-1 β в крови статистически значимо ($p < 0,05$) выше у лиц носителей генотипов СТ+ТТ, чем у носителей генотипа СС по полиморфизму C3953T гена IL-1 β , а уровень фактора некроза опухоли- α в крови статистически значимо ($p < 0,05$) выше у лиц носителей генотипа GA+AA, чем у носителей генотипа GG по полиморфизму G-308A гена TNF- α .

7. Более высокая эффективность стандартной терапии у больных ХОБЛ, с применением тиотропия бромид и лозартана (в случае наличия легочного сердца) характерна для носителей генотипа СТ по полиморфизму C-262T гена каталазы и генотипа AA по полиморфизму A1166C гена AGT2R1, соответственно.

8. Разработаны математические модели прогнозирования индивидуального риска развития сердечно-сосудистой патологии у больных ХОБЛ. Обнаружена ассоциированность гаплотипа СС/II комбинации полиморфных маркеров системного воспаления и ренин-ангиотензиновой системы (C3953T гена IL-1 β и I/D гена ACE) с меньшим риском неблагоприятно-

го течения ХОБЛ по результатам долгосрочного пятилетнего наблюдения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При осуществлении врачами лечебных мероприятий при обострении ХОБЛ в группе больных с коморбидной сердечно-сосудистой патологией, принимать во внимание, что преобладающими микроорганизмами в мокроте у них являются *Enterobacteriaceae*.
2. В комплексное обследование больных ХОБЛ целесообразно включать наряду с проведением эхокардиоскопии суточное мониторирование ЭКГ с анализом вариабельности ритма сердца и лазерную доплеровскую флоуметрию.
3. Для прогнозирования эффективности стандартной терапии у больных ХОБЛ с применением тиотропия бромид и лозартана (при наличии ХЛС) рекомендуется генотипирование полиморфизмов С-262Т гена каталазы и А1166С гена *AGT2R1*, соответственно.
4. Для определения риска неблагоприятного течения ХОБЛ целесообразно использование результатов генетического тестирования полиморфных маркеров системного воспаления и ренин-ангиотензиновой системы (полиморфизм С3953Т гена *IL-1 β* и I/D гена *ACE*).
5. Для повышения возможностей профилактики сердечно-сосудистой патологии при ХОБЛ рекомендовать применение полученных математических моделей прогнозирования индивидуального риска.

Список работ по теме диссертации, опубликованных в научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ

1. Уклистая, Т.А. Полиморфизм генов провоспалительных цитокинов при хронической обструктивной болезни легких ассоциированной с сердечно-сосудистой патологией / Т.А.Уклистая, О.С.Полунина, Х.М.Галимзянов, Е.Ф.Мартиросян // **Кубанский научный медицинский вестник**. - 2011. - № 6. - С.169-173
2. Якушева, Э.В. Анализ эндотелиальных ритмов микрососудов при хронической обструктивной болезни легких / Э.В.Якушева,

Т.А.Уклистая, О.С.Полунина, Л.П.Воронина, И.В.Нуржанова // Сибирский медицинский журнал. - 2011. - № 5. - С. 55-57

3. Якушева, Э.В. Состояние микрокровотока у больных хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от возраста и тяжести заболевания / Э.В.Якушева, **Т.А.Уклистая, О.С.Полунина, Л.П.Воронина, И.В.Нуржанова // Астраханский медицинский журнал. - 2011. - № 1. - С. 129-132**

4. Якушева, Э.В. Состояние микрокровотока у больных хронической обструктивной болезнью легких по результатам расчетных индексов / Э.В.Якушева, **Т.А.Уклистая, Л.П.Воронина, О.С.Полунина, И.В.Севостьянова // Астраханский медицинский журнал. - 2011. - № 2. - С. 118-120**

5. Уклистая, Т.А. Полиморфизм генов провоспалительных цитокинов и особенности течения хронической обструктивной болезни легких / Т.А.Уклистая, О.С.Полунина, Х.М.Галимзянов, Е.Ф.Мартиросян, Н.В.Никифорова // **Астраханский медицинский журнал. - 2011. - №3. - С. 132-135**

6. Уклистая, Т.А. Влияние полиморфизма гена каталазы на развитие сердечно-сосудистой патологии при хронической обструктивной болезни легких / Т.А.Уклистая, Г.Т.Гусейнов, О.С.Полунина, Х.М.Галимзянов // **Вестник РУДН, серия Медицина. - 2012. - № 4. - С. 53-58**

7. Уклистая, Т.А. Прогностические факторы хронической обструктивной болезни легких с частыми обострениями / Т.А.Уклистая, Г.Т.Гусейнов, Х.М.Галимзянов, О.С.Полунина, Н.В.Никифорова // **Астраханский медицинский журнал. - 2012. - № 7. - С. 114-117**

8. Гусейнов, Г.Т. Роль полиморфизма С-262Т гена каталазы: связь с ХОБЛ и особенностями её течения / Г.Т.Гусейнов, **Т.А.Уклистая, О.С.Полунина, А.Х.Ахминеева, // Кубанский научный медицинский вестник. - 2013. - № 5(140). - С.78-80**

9. Уклистая, Т.А. Влияние полиморфизма С-262Т гена каталазы на эффективность стандартной бронхолитической терапии у больных хронической обструктивной болезнью легких / Т.А.Уклистая, О.С.Полунина, Г.Т.Гусейнов, А.Р.Умерова // **Забайкальский медицинский вестник. - 2014. - № 3. - С. 74-78**

10. Уклистая, Т.А. Анализ ассоциации полиморфизма генов провоспалительных цитокинов и ренин-ангиотензиновой системы с легочной гипертензией у больных хронической обструктивной болезнью легких / Т.А.Уклистая, Х.М.Галимзянов, О.С.Полунина, Н.Ю.Перова, Е.А.Уклистая // **Современные проблемы науки и образования. - 2015. - № 4**

11. Уклистая, Т.А. Субклиническое воспаление, антиоксидантный статус состояние вегетативной регуляции сердечного ритма у больных

хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с ишемической болезнью сердца / Т.А.Уклистая // **Вестник новых медицинских технологий**. - 2016. - Т. 23. - № 2.- С. 61-66

12. Уклистая, Т.А. Маркеры субклинического воспаления и хламидийной инфекции у больных хронической обструктивной болезнью легких, ассоциированной с ишемической болезнью сердца / Т.А.Уклистая, Х.М.Галимзянов, О.С.Полунина // **Вестник Дагестанской государственной медицинской академии**. - 2016. - № 3. - С. 7-11

13. Уклистая, Т.А. Индивидуальные генетические особенности пациента хронической обструктивной болезнью легких, осложненной легочным сердцем в оценке клинической эффективности терапии / Т.А.Уклистая, О.С.Полунина, И.В.Севостьянова, Н.Ю.Перова // **Астраханский медицинский журнал**. - 2016. - № 3. - С. 88-93

14. Уклистая, Т.А. Анализ показателей variability ритма сердца и доплерэхокардиоскопии у больных хронической обструктивной болезнью легких с хроническим легочным сердцем / Т.А.Уклистая, О.С.Полунина, Е.А.Полунина // **Забайкальский медицинский вестник**. - 2017. - № 1. - С. 11-17

15. Уклистая, Т.А. Ассоциации микроорганизмов при хронической обструктивной болезни легких, осложненной хроническим легочным сердцем / Т.А. Уклистая, Е.А. Полунина // **Астраханский медицинский журнал**. - 2017. - Т. 12. - № 4. - С. 56-62

16. Уклистая, Т.А. Анализ взаимосвязи показателей суточного мониторирования артериального давления с маркерами воспаления и оксидативного стресса при сочетанной кардиореспираторной патологии / Т.А.Уклистая, О.С.Полунина, Е.А.Полунина, И.В.Севостьянова // **Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»**. - 2017. - № 4. - С.12-18

17. Галимзянов, Х.М. Структурно-функциональные изменения правых и левых отделов сердца при сочетанной кардиореспираторной патологии / Х.М.Галимзянов, Т.А.Уклистая, О.С.Полунина, И.В.Севостьянова, Л.В.Заклякова // **Астраханский медицинский журнал**. - 2018. - № 1. - С. 28-35

18. Полунина, О.С. Распространенность коморбидного сочетания хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистой патологии по данным ретроспективного анализа / О.С.Полунина, Т.А.Уклистая, Е.А.Полунина // **Астраханский медицинский журнал**. - 2018. - № 2. - С. 90-96

19. Уклистая, Т.А. Способ прогнозирования риска развития ишемической болезни сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких. (Патент RU 2620545 С1, МПК G01N 33/48) / Т.А.Уклистая, О.С.Полунина, И.В.Севостьянова, Е.А.Уклистая,

Е.А.Полунина // Заявка № 2016156652, 28.12.15. Опубликовано 26.05.17. Бюллетень № 15

20. Уклистая, Т.А. Структура госпитализированных больных хронической обструктивной болезнью легких/ Т.А.Уклистая, О.С.Полунина, Е.Ф.Мартirosян, Х.Ш.Адыкова, А.Н.Никешина // Труды АГМА. Том 41. Актуальные вопросы современной медицины. - Астрахань, 2010. - С. 129-130

21. Мартirosян, Е.Ф. Полиморфизм гена интерлейкина-1 β при хронической обструктивной болезни легких / Е.Ф. Мартirosян, Т.А. Уклистая, О.С. Полунина, Л.Н. Хилова, В.А. Хапугина // Труды АГМА. Том 41. Актуальные вопросы современной медицины. - Астрахань, 2010. - С. 130-131

22. Мартirosян, Е.Ф. Ассоциация полиморфизма генов провоспалительных цитокинов с формой хронической обструктивной болезни легких / Е.Ф.Мартirosян, Т.А.Уклистая, О.С.Полунина, Е.А.Галиуллина, В.А.Хапугина // Сборник трудов XX Национального Конгресса по болезням органов дыхания. - Москва, 2010. - С. 463

23. Уклистая, Т.А. Вклад полиморфизма генов провоспалительных цитокинов в формирование ИБС у больных хронической обструктивной болезнью легких / Т.А.Уклистая, О.С.Полунина, Е.А.Галиуллина, Е.Ф.Мартirosян Л.Н.Хилова // Сборник трудов Национального Конгресса по болезням органов дыхания. - Москва, 2010. - С. 464

24. Уклистая, Т.А. Полиморфизм гена интерлейкин-1 β С3953Т и состояние сердечно-сосудистой системы у больных хронической обструктивной болезнью легких / Т.А.Уклистая, Е.Ф.Мартirosян, О.С.Полунина // Материалы межрегиональной научно-практической конференции Актуальные проблемы кардиологии детей и взрослых. - Астрахань, 2011. - С. 147-150

25. Гуськова, А.Ю. Полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента при хронической обструктивной болезни легких / А.Ю.Гуськова, Т.А.Уклистая, О.С.Полунина, Е.А.Уклистая // Материалы межрегиональной научно-практической конференции Актуальные проблемы кардиологии детей и взрослых. - Астрахань, 2011. - С. 119-121

26. Мартirosян, Е.Ф. Генетические детерминанты артериальной гипертензии при хронической обструктивной болезни легких / Е.Ф.Мартirosян, Т.А.Уклистая, А.Ю.Гуськова, Е.А.Галиуллина О.С.Полунина // Материалы X Съезда Кардиологов и кардиохирургов Южного Федерального округа. - Краснодар, 2011. - С. 143-145

27. Гуськова, А.Ю. Структурно-функциональные параметры миокарда правого желудочка и молекулярно-генетические особенности ренин-ангиотензиновой системы при хронической обструктивной бо-

- лезни легких / А.Ю.Гуськова, **Т.А.Уклистая**, О.С.Полунина, Л.Н.Хилова, В.А.Хапугина // Материалы Российского Национального конгресса кардиологов. Приложение к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика». - 2011. - 10 (6). - С. 90
28. Уклистая, Т.А. Кардиоваскулярная патология при хронической обструктивной болезни легких / Т.А.Уклистая, Г.Т.Гусейнов, О.С.Полунина, Е.А.Галиуллина, Е.Ф.Мартиросян А.Ю.Гуськова // Материалы Российского Национального конгресса кардиологов. Приложение к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика». - 2011. - 10 (6). - С. 312
29. Уклистая, Т.А. Влияние генетических полиморфизмов на развитие сердечной недостаточности при хронической обструктивной болезни легких / Т.А.Уклистая, Е.Ф.Мартиросян, А.Ю.Гуськова, Г.Т.Гусейнов, О.С.Полунина, Е.А.Галиуллина // Материалы Российского Национального конгресса кардиологов. Приложение к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика». -2011. - 10 (6). - С. 313
30. Гусейнов, Г.Т. Полиморфный маркер гена C(-262)T гена каталазы при хронической обструктивной болезни легких / Г.Т.Гусейнов, **Т.А.Уклистая**, О.С.Полунина, В.А.Хапугина, С.А.Архангельская // Труды АГМА. Том. 42. Актуальные вопросы современной медицины. - Астрахань 2011. - С. 124-125
31. Уклистая, Т.А. Генетические детерминанты тяжелого течения хронической обструктивной болезни легких / Т.А.Уклистая, Е.Ф.Мартиросян, Г.Т.Гусейнов, Е.А.Галиуллина, А.Ю.Гуськова // Труды АГМА. Том. 42. Актуальные вопросы современной медицины. - Астрахань, 2011. - С. 125-126
32. Гусейнов, Г.Т. Изучение состояния цитокинового и антиоксидантного статуса у больных хронической обструктивной болезнью легких / Г.Т.Гусейнов, **Т.А.Уклистая**, Е.Ф.Мартиросян, Е.А.Галиуллина, О.С.Полунина // Сборник трудов XXI Национального Конгресса по болезням органов дыхания. - Уфа, 2011. - С. 409-410
33. Гуськова, А.Ю. Полиморфизм гена антагониста рецептора ангиотензина II типа I при хронической обструктивной болезни легких / А.Ю.Гуськова, **Т.А.Уклистая**, О.С.Полунина, Н.М.Костюрина // Сборник трудов XXI Национального Конгресса по болезням органов дыхания. - Уфа, 2011. - С. 410
34. Уклистая, Т.А. Комплексный анализ полиморфизма генов провоспалительных цитокинов и антиоксидантной защиты при хронической обструктивной болезни легких / Т.А.Уклистая, Г.Т.Гусейнов, Е.Ф.Мартиросян, Е.А.Галиуллина, О.С.Полунина // Материалы Национального Конгресса терапевтов. - Москва, 2011. - С. 225-226
35. Воронина, Л.П. Биохимические и генетические маркеры эндотелиальной дисфункции / Л.П.Воронина, И.В.Нуржанова,

О.С.Полунина, Е.А.Полунина, Т.В.Прокофьева, **Т.А.Уклистая**. - Астрахань: Издательство АГМА, 2011. - 147 с.

36. Мартирсян, Е.Ф. Взаимосвязь между микроциркуляторными нарушениями, активностью воспаления и оксидативным стрессом при хронической обструктивной болезни легких / Е.Ф.Мартирсян, Г.Т.Гусейнов, **Т.А.Уклистая**, Н.В.Никифорова, О.С.Полунина // Материалы Всероссийского научно-образовательного форума Кардиология. - 2012. - Москва 2012. - С. 101

37. Уклистая, Т.А. Генетический полиморфизм и сердечно-сосудистые дисфункции при хронической обструктивной болезни легких / Т.А.Уклистая, А.Ю.Гуськова, Г.Т.Гусейнов, Н.В.Никифорова, О.С.Полунина // Материалы Всероссийского научно-образовательного форума Кардиология 2012. - Москва 2012. - С. 146

38. Уклистая, Т.А. Прогнозирование формирования хронического легочного сердца при хронической обструктивной болезни легких / Т.А.Уклистая, О.С.Полунина, А.Ю.Гуськова, Г.Т.Гусейнов, Н.В.Никифорова // Тезисы Всероссийской научно-практической конференции «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России». Профилактическая медицина. - 2012. - № 2, выпуск 2. - С. 145

39. Уклистая, Т.А. Гемодинамические типы микроциркуляции при сочетании ХОБЛ с сердечно-сосудистыми заболеваниями / Т.А.Уклистая, Е.Ф.Мартирсян, О.С.Полунина, Г.Ф.Крылов, Н.В.Никифорова // Материалы межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные проблемы кардионеврологии». - Астрахань, 2012. - С. 68-71

40. Гусейнов, Г.Т. Липидный спектр крови, окислительный метаболизм и антиоксидантный статус при хронической обструктивной болезни легких, ассоциированной с ишемической болезнью сердца / Г.Т.Гусейнов, Т.А.Уклистая, О.С.Полунина, Е.М.Куликова, Н.В.Никифорова, Н.Ю.Перова // Материалы межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные проблемы кардионеврологии». - Астрахань, 2012. - С. 108-111

41. Уклистая, Т.А. Хламидийная инфекция при хронической обструктивной болезни легких ассоциированной с ишемической болезнью сердца / Т.А.Уклистая, Х.М.Галимзянов, О.С.Полунина, Н.В.Никифорова // Сборник трудов XXII Национального Конгресса по болезням органов дыхания. - Москва, 2012. - С. 16

42. Уклистая, Т.А. Генетические полиморфизмы и легочная гипертензия при хронической обструктивной болезни легких / Т.А.Уклистая, О.С.Полунина, А.Ю.Гуськова, Н.В.Никифорова, Г.Т.Гусейнов // Сборник трудов XXII Национального Конгресса по болезням органов дыхания. - Москва, 2012. - С. 357-358

43. Уклистая, Т.А. Генетические аспекты чувствительности к длительной адекватной бронхолитической терапии у больных хронической обструктивной болезнью легких / Т.А.Уклистая, Г.Т.Гусейнов, О.С.Полунина, Н.М.Костюрина // Сборник материалов VII Национального Конгресса терапевтов. - Москва, 2012. - С. 194
44. Уклистая, Т.А. Фармакогенетические аспекты эффективности эналаприла у больных хронической обструктивной болезнью легких, ассоциированной с сердечно-сосудистой патологией / Т.А.Уклистая, О.С.Полунина, А.Ю.Гуськова, В.А.Хапугина // Сборник материалов VII Национального Конгресса терапевтов. - Москва, 2012. - С. 194-195
45. Уклистая, Т.А. Показатели цитокинового статуса, перекисного окисления липидов и инфицированности к *Chlamydia pneumoniae* при хронической обструктивной болезни легких в сочетании с ишемической болезнью сердца / Т.А.Уклистая, Х.М.Галимзянов, О.С.Полунина, Н.В.Никифорова, Г.Т.Гусейнов // Материалы Московского международного форума кардиологов. - Москва, 2012. - С. 111. - № 260
46. Кудряшова, И.А. Роль генетических факторов на течение хронической обструктивной болезни легких / И.А.Кудряшева, Н.Е.Новикова, **Т.А.Уклистая**. - Астрахань: Издательство АГМА, 2013. - 47 с.
47. Уклистая, Т.А. Ассоциация нарушений липидного обмена с полиморфизмом E2/E3/E4 гена апополипротеина Е и С-206Т гена каталазы у больных хронической обструктивной болезнью легких и ишемической болезнью сердца / Т.А.Уклистая, О.С.Полунина, Г.Т.Гусейнов, Н.В.Никифорова, И.Н.Окунева // Материалы Российского Национального конгресса кардиологов. - С-Пб., 2013. - С. 544
48. Уклистая, Т.А. Частота ишемической болезни сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких в сопоставлениях с генетическими факторами / Т.А.Уклистая, О.С.Полунина, Г.Т.Гусейнов, Е.А.Уклистая, Н.В.Никифорова, Г.Ф.Крылов // Сборник Материалов VIII Национального Конгресса терапевтов. - Москва, 2013. - С. 288
49. Гусейнов, Г.Т. Особенности оксидативного стресса при хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца / Г.Т.Гусейнов, О.С.Полунина, **Т.А.Уклистая** // Материалы межрегиональной научно-практической конференции «Кардиология и кардиохирургия: инновационные решения - 2013». - Астрахань, 2013. - С.140-143
50. Гусейнов, Г.Т. Изменение уровней продуктов перекисного окисления липидов и активности антиоксидантной защиты у больных хроническим легочным сердцем / Г.Т.Гусейнов, **Т.А.Уклистая**, О.С.Полунина // Материалы Московского Международного форума

кардиологов. Журнал Кардиоваскулярная терапия и профилактика - Москва, 2013. - С. 52

51. Гусейнов, Г.Т. Анализ показателей липидного обмена у больных хронической обструктивной болезнью легких с различным генотипом по полиморфизму С-262Т гена каталазы / Г.Т.Гусейнов, Т.А.Уклистая, О.С.Полунина // Материалы Московского Международного форума кардиологов. Журнал Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - Москва, 2013. - С. 52-53

52. Уклистая, Т.А. Влияние полиморфизма генов провоспалительных цитокинов и ренин-ангиотензиновой системы на эхокардиографические параметры сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких / Т.А.Уклистая, О.С.Полунина, В.А.Хапугина // Сборник тезисов III съезда терапевтов Южного Федерального Округа. - Ростов на Дону, 2013. - С.69

53. Уклистая, Т.А. Микробная флора у больных хронической обструктивной болезнью легких ассоциированной с ишемической болезнью сердца / Т.А.Уклистая, Г.К.Зверева, Е.А.Уклистая, В.А.Хапугина // Астраханский госпитальный вестник. - 2013. - № 2. - С.144-148

54. Уклистая, Т.А. Прогностическая ценность изучения генетического полиморфизма в гене каталазы при хронической обструктивной болезни легких / Т.А.Уклистая, Г.Т.Гусейнов, О.С.Полунина, В.А.Хапугина // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России». Профилактическая медицина. 2013. - № 2, выпуск 2. - С. 136-137

55. Уклистая, Т.А. Некоторые аспекты генетической детерминации артериальной гипертензии и циркадного ритма артериального давления при хронической обструктивной болезни легких / Т.А.Уклистая, О.С.Полунина, Е.А.Уклистая, И.Н.Окунева // Сборник тезисов XXIV Национального Конгресса по болезням органов дыхания. - Москва, 2014. - С. 27

56. Уклистая, Т.А. Суточный профиль артериального давления и показатели субклинического воспаления у больных хронической обструктивной болезнью легких / Т.А.Уклистая, О.С.Полунина, Е.А.Уклистая, Х.Ш.Адыкова // Сборник тезисов XXIV Национального Конгресса по болезням органов дыхания. - Москва 2014. - С. 26

57. Уклистая, Т.А. Содержание биомаркеров, ассоциируемых с воспалением, полиморфизм генов их кодирующих и вариабельность ритма сердца при хронической обструктивной болезни легких / Т.А.Уклистая, О.С.Полунина, Е.А.Уклистая, Г.Т.Гусейнов, Н.В.Никифорова // Сборник тезисов IX Национального Конгресса терапевтов. - Москва, 2014. - С.192-193

58. Уклистая, Т.А. Эхокардиографические параметры в ассоциации с генетическими маркерами у больных хронической обструктив-

ной болезнью легких в сочетании с ишемической болезнью сердца / Т.А.Уклистая, О.С.Полунина, Г.Т.Гусейнов, Е.А.Уклистая // Материалы международного форума кардиологов и терапевтов. - Москва, 2015. - С. 218-219

59. Уклистая, Т.А. Прогнозирование индивидуального риска формирования артериальной гипертензии у больных хронической обструктивной болезнью легких / Т.А.Уклистая, О.С.Полунина, Е.А.Уклистая // Сборник X Национального Конгресса терапевтов. - Москва, 2015. - С 166

60. Уклистая, Т.А. Взаимосвязь уровней провоспалительных цитокинов и показателей оксидативного стресса у пациентов с кардиопульмональной коморбидностью / Т.А.Уклистая // Сборник статей победителей научно-практической конференции Инновационные научные исследования: теория, методология, практика. - Пенза 2016. - С. 221-225

61. Уклистая, Т.А. Анализ полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы у больных хронической обструктивной болезнью легких с ассоциированными заболеваниями / Т.А.Уклистая, О.С.Полунина, И.Н.Окунева, В.А.Хапугина // Материалы юбилейной 10 межрегиональной научно-практической конференции «Кардиология и кардиохирургия: инновационные решения - 2016». - Астрахань, 2016. - С. 179-182

62. Полунина, О.С. Биохимические и функциональные показатели, обуславливающие развитие легочной гипертензии и правожелудочковой недостаточности при хронической обструктивной болезни легких / О.С.Полунина, Т.А.Уклистая, И.В.Севостьянова, И.С.Белякова // Успехи современной науки. - 2017. - № 7. - С. 189-193

63. Уклистая, Т.А. Анализ гендерно-анамнестических и клинических закономерностей течения сердечно-сосудистой патологии при хронической обструктивной болезни легких / Т.А.Уклистая, И.В.Севостьянова, И.С.Белякова, О.С.Полунина // Успехи современной науки и образования. - 2017. - № 4. - С. 44-48

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

А ЛЖ и А ПЖ	Максимальная скорость позднего наполнения левого и правого желудочка
ВАР САДд	Вариабельность систолического артериального давления днем
ДАДд	Среднее диастолическое артериальное давление днем
Е ЛЖ и Е ПЖ	Максимальная скорость раннего наполнения левого и правого желудочка
Е/А	Соотношение максимальной скорости раннего наполне-

ИВДАДн	ния к максимальной скорости позднего наполнения Индекс времени гипертензии диастолического артериального давления ночью
ИВСАДн	Индекс времени гипертензии систолического артериального давления ночью
иКДО ЛЖ	Индекс конечного диастолического объема левого желудочка
иКДР ЛЖ	Индекс конечного диастолического размера левого желудочка
иКСО ЛЖ	Индекс конечного систолического объема левого желудочка
иММЛЖ	Индекс массы миокарда левого желудочка
КДР ПЖ	Конечный диастолический размер правого желудочка
ЛП	Левое предсердие
ММЛЖ	Масса миокарда левого желудочка
ПМ	Среднее арифметическое значение величины перфузии
ПП	Правое предсердие
РКК	Резерв капиллярного кровотока
САДн	Среднее систолическое артериальное давление ночью
СКО	Среднее квадратическое отклонение амплитуды колебаний кровотока от среднего арифметического значения
СрдЛА	Среднее давление в легочной артерии
ТЗСЛЖ	Толщина задней стенки левого желудочка в диастолу
ТМЖП	Толщина межжелудочковой перегородки в диастолу
ТПСПЖ	Толщина передней стенки правого желудочка в диастолу
ФВ ЛЖ	Фракция выброса левого желудочка
ACE	Ангиотензинпревращающий фермент
ACF	Амплитуда волн кардиодиапазона
ALF	Амплитуда диапазона медленных волн
HFn	Мощность в диапазоне высоких частот, выраженная в нормализованных единицах
Kv	Коэффициент вариации
LFn	Мощность в диапазоне низких частот, выраженная в нормализованных единицах
pNN50	Доля соседних синусовых интервалов RR, различающихся более чем на 50 мс
rMSSD	Квадратный корень суммы разностей последовательных RR интервалов
SDNNi	Среднее стандартное отклонение интервалов RR, рассчитанных на всех 5-минутных участках ЭКГ

УКЛИСТАЯ Татьяна Ароновна

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ПАТОЛОГИЯ ПРИ
ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ:
ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ, ПРОГНОЗИРОВА-
НИЕ, ПУТИ ОПТИМИЗАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ

14.01.04 – Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ
на соискание учёной степени
доктора медицинских наук

Подписано в печать
Тираж 200 экз. Заказ №

Издательство ФГБОУ ВО «Астраханский государственный
медицинский университет» Минздрава России
414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121