

На правах рукописи

Самосудова Лариса Васильевна

**ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ, НАРУШЕНИЕ
ГЕМОДИНАМИКИ, ОЦЕНКА КОНТРОЛЯ И ТЕРАПИИ ПРИ
КЛИНИЧЕСКИХ ФЕНОТИПАХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ ПО
ДАНЫМ РЕГИСТРА КУРСКОЙ ОБЛАСТИ**

14.01.04 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Воронеж - 2018

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

Научный руководитель:

Прибылов Сергей Александрович, доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Абросимов Владимир Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой терапии и семейной медицины факультета последипломного образования

Пунин Александр Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой факультетской терапии

Ведущая организация:

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « 25 » сентября 2018 г. в 10.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.009.02 при ФГБОУ ВО ВГМУ им Н.Н. Бурденко Минздрава России по адресу 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России и на сайте университета <http://vrngmu.ru>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2018 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета



А.Я. Кравченко

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность. По оценкам экспертов GINA бронхиальной астмой страдает от 1 до 16 % населения в разных странах мира. По данным А.Г. Чучалина (2016 г.) в России около 7 млн. человек болеют БА. Смертность от БА в России сохраняется на высоком уровне: более 10 случаев на 100000 населения (Емельянов А.В., 2016). Данные многоцентрового наблюдательного исследования «НИКА» указывают на то, что только 23 % российских пациентов с БА достигают полного контроля заболевания, а у 42% больных астма остается неконтролируемой.

Степень разработанности темы исследования. Возможной причиной редкого достижения контроля в реальной клинической практике является клиническая и патогенетическая гетерогенность бронхиальной астмы (Wenzel S.E., 2012, Agache I. et al., 2012, Suzuki T. et al., 2015, Ткасова R. et al., 2016). В федеральных клинических рекомендациях по диагностике и лечению бронхиальной астмы 2016 года подчеркивается, что гетерогенность бронхиальной астмы проявляется различными фенотипами заболевания. Большой интерес на сегодняшний день представляет изучение проблемы оверлап-синдрома (Белевский А.С., 2014; Трофимов В.И., 2016), полиморбидной патологии при сочетании астмы с АГ и ожирением (Тарловская Е. И., 2016; Бродская О.Н., 2017) и возможность прогнозирования эффективности терапии у этих больных. Дисбаланс эндотелиальной системы и процессы сердечно-сосудистого ремоделирования признаны приоритетными в области сердечно-сосудистого континуума (Беленков Ю.Н., 2015 г., Price D. et al., 2014). Доказана тесная связь между уровнем эндотелина-1 (ЭТ-1) в плазме и легочной и системной вазоконстрикцией (Прибылова Н.Н., 2015; Green С.Е., 2017). Новым направлением является изучение влияния базисной терапии БА в сочетании с АРА у больных с клиническими фенотипами при сочетании БА с АГ, ожирением, ХОБЛ. Проблему ранней диагностики и лечения эндотелиальной дисфункции, легочной гипертензии, нарушений гемодинамики считают актуальной и значимой с научной и практической точек зрения, особенно в плане оценки

контроля над БА с сопутствующими заболеваниями. В этой связи особенно важным в практическом здравоохранении представляется анализ регистров по БА с учетом основных клинических фенотипов БА в сочетании с АГ, ожирением, ХОБЛ.

Цель исследования. Проанализировать основные показатели регистра БА по Курской области, изучить особенности внутрисердечной, легочной гемодинамики, эндотелиальной дисфункции и их коррекцию при различных клинических фенотипах БА.

Задачи исследования:

1. Проанализировать регистр больных БА в Курской области с оценкой распространенности клинических фенотипов БА, сопутствующей патологии, уровня контроля над БА, анализом спектра применяемых ЛС.

2. Сравнить параметры внутрисердечной и легочной гемодинамики при наиболее частых клинических фенотипах БА: атопическая БА, сочетание БА и ХОБЛ, БА и ожирения, БА и АГ.

3. Изучить вазодилатирующую функцию эндотелия и уровни ЭТ-1 у больных с различными клиническими фенотипами БА в зависимости от сопутствующей патологии.

4. Провести корреляционный анализ показателей ЭТ-1, эндотелиальной дисфункции, диастолической дисфункции левого желудочка и среднего давления в легочной артерии при различных вариантах БА в сочетании с коморбидной патологией.

5. Проанализировать корригирующее влияние комбинации будесонид/формотерол и АРА (ирбесартан) на показатели эндотелиальной дисфункции, легочную гемодинамику у больных БА с сопутствующими заболеваниями.

Научная новизна исследования. На кафедре внутренних болезней ФПО КГМУ с 2012 по 2016 гг. разработан и проанализирован регистр больных БА в Курской области с учетом распространенности наиболее частых клинических фенотипов БА, сопутствующей патологии с оценкой уровня контроля над БА,

анализом лекарственной терапии. Впервые изучены параметры гемодинамики и легочной гипертензии у больных с наиболее частыми клиническими вариантами БА: атопическая БА, БА в сочетании с ХОБЛ, ожирением, АГ. Доказана корреляционная связь гемодинамических нарушений с эндотелиальной дисфункцией и повышением уровня ЭТ-1 в плазме крови при сочетании БА с коморбидной патологией. Впервые доказано, что уровень нарушения эндотелиальной дисфункции может считаться одним из показателей контроля над БА с коморбидностью. Впервые проведена сравнительная оценка влияния терапии комбинацией будесонид/формотерол в режиме единого ингалятора при различных фенотипах БА и ирбесартана на эндотелиальную дисфункцию, диастолическую функцию миокарда и легочную гипертензию у больных БА в сочетании с АГ, ХОБЛ и ожирением в сравнении с атопическим вариантом БА. Доказана возможность коррекции нарушений легочной гемодинамики и эндотелиальной дисфункции при использовании ирбесартана на фоне базисной терапии ИГКС/ДДБА (будесонид/формотерол) у больных с клиническими фенотипами астмы в сочетании с АГ, ожирением, ХОБЛ.

Теоретическая и практическая значимость. Создание регистра БА, в котором зарегистрировано 3 474 больных в возрасте 18-87 лет в Курской области, позволило рассчитать распространенность БА среди населения области по возрастам, упорядочить статистическую отчетность, выявить демографические и клинические особенности БА. Внедрение регистра БА помогло установить факторы риска и сопутствующие заболевания, влияющие на отсутствие контроля БА. В работе впервые выявлено наличие эндотелиальной дисфункции по результатам ультразвуковой пробы с определением ЭЗВД плечевой артерии при различных клинических фенотипах БА. Этот простой и доступный метод может быть использован в практике как наиболее ранний диагностический критерий диастолической дисфункции сердца и ЛГ. С целью достижения контроля над БА при назначении терапии комбинацией будесонид/формотерол в режиме единого ингалятора использование ирбесартана для коррекции нарушений диастолической функции сердца, ЛГ и ЭД при наличии сопутствующей

патологии улучшает показатели сердечной и легочной гемодинамики, уменьшает ЛГ при сочетании БА и ХОБЛ, БА и АГ, БА и ожирения. Результаты исследования позволили разработать практические рекомендации по оптимизации лечения и осуществлению контроля над наиболее частыми клиническими фенотипами астмы с коморбидной патологией.

Методология и методы исследования. Диссертационная работа велась по двум направлениям. Первая часть посвящена разработке и анализу электронной базы регистра больных БА. Второе направление связано с оценкой особенностей гемодинамики и нарушений эндотелиальной дисфункции при различных клинических фенотипах БА, а также оценкой коррекции выявленных нарушений применением ирбесартана на фоне базисной терапии будесонидом/формотеролом.

Положения, выносимые на защиту

1. Регистр БА по Курской области, включающий 3 474 больных, разработанный на кафедре внутренних болезней ФПО КГМУ в 2012 – 2016 годах, указывает на необходимость более полного обследования пациентов с БА с целью ранней диагностики астмы и сопутствующей патологии, назначения адекватной базисной терапии для достижения контроля над БА, а также раннего использования патогенетической терапии при фоновой патологии.

2. Выявлена эндотелиальная дисфункция со снижением ЭЗВД, элевацией ЭТ-1 в плазме крови при таких клинических фенотипах как БА и АГ, БА и ожирение, БА и ХОБЛ.

3. Доказана прямая корреляционная связь между степенью выраженности ЭД и нарушением систолической и диастолической скорости кровотока, диастолической дисфункции сердца и ЛГ параллельно тяжести и давности БА с частой коморбидной патологией: АГ, ожирение, ХОБЛ.

4. Отмечен выраженный клинический эффект со значительным улучшением функции эндотелия, диастолической функции сердца и уменьшением ЛГ при раннем начале терапии комбинацией будесонид/формотерол в режиме единого ингалятора в сочетании с ирбесартаном

при таких распространенных клинических фенотипах астмы как БА в сочетании с АГ, ожирением и ХОБЛ.

5. Для достижения контроля БА необходима длительная коррекция АГ ирбесартаном на фоне терапии комбинацией будесонид/формотерол в режиме единого ингалятора, способствующая уменьшению ЭД, нормализации АД и давления в ЛА.

Личный вклад автора. Автору принадлежит ведущая роль в создании и анализе регистра БА, выборе направления исследования. Проанализирован большой объем зарубежных и отечественных литературных источников, осуществлен набор больных с различными клиническими фенотипами БА с дальнейшим клиническим наблюдением. Автор участвовала в определении функции эндотелия, кардиогемодинамики, провела анализ и обработку полученных данных, а также интерпретацию полученных результатов, сформулировала выводы и практические рекомендации.

Достоверность и обоснованность результатов. Достоверность обеспечена представительностью выборки, обширностью первичного материала, тщательностью его качественного и количественного анализа, системностью исследовательских процедур, применением современных методов статистической обработки информации.

Внедрение основных положений в практику. Полученные результаты используются в лечебно-диагностической работе пульмонологического, кардиологического отделения, отделения УЗД БГМУ «Курская областная клиническая больница», в амбулаторной практике лечебных учреждений г. Курска и Курской области (городская поликлиника №7, ГБ им. Н.С. Короткова, ГБ №1 г. Железногорска Курской области), в учебном процессе кафедры внутренних болезней ФПО ГБОУ ВПО КГМУ Минздрава России.

Апробация работы. Материалы диссертации обсуждались на научно-практических межрегиональных конференциях (г. Курск, 2009, 2013), конференциях с международным участием (г. Курск 2016, 2017), на XVIII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (г. Екатеринбург, 2009),

4-м Национальном конгрессе терапевтов, XX съезде российских терапевтов (г. Москва, 2009), XX Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (г. Москва, 2010), на VII Национальном конгрессе терапевтов (г. Москва, 2012), на XXII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (г. Москва, 2012), на заседаниях Курского научного общества кардиологов, терапевтов, пульмонологов (г. Курск, 2014, 2015, 2016, 2017), Российского терапевтического общества (г. Курск, 2017).

Публикации. По теме диссертации в соавторстве опубликовано 18 статей, из них 7 в изданиях, определенных ВАК при Министерстве образования и науки РФ, они содержат полный объем информации, касающейся темы диссертации.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 169 страницах машинописного текста и состоит из введения и обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования» и 4-х глав собственных исследований, заключения, перспективы использования, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована таблицами и рисунками. Указатель литературы включает 159 источников, из них 77 отечественных и 82 зарубежных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Диссертационное исследование выполнено на базе кафедры внутренних болезней ФПО ФГБОУ ВО КГМУ МЗ РФ, в пульмонологическом и кардиологическом отделениях, отделении УЗД, клинко-диагностической лаборатории отделения гравихирургии крови БМУ «Курская областная клиническая больница» в 2012 – 2016 годах. На кафедре внутренних болезней ФПО КГМУ с использованием специально разработанной компьютерной программы был создан регистр больных БА Курской области и проведен анализ анкет 3474 пациентов, включенных в регистр. Анализ данных регистра проводился с использованием программы Excel с последующей статистической обработкой полученных результатов.

Проведен ретроспективный анализ 264 амбулаторных карт пациентов с БА, включенных в регистр и находившихся на диспансерном наблюдении у

пульмонолога в поликлиниках г. Курска с клиническими фенотипами БА+ХОБЛ (65 больных), БА+АГ (84 пациента), БА+ожирение (65 пациентов), атопическая БА без сопутствующей патологии (50 пациентов) в качестве контрольной группы по всем исследуемым показателям. Все пациенты были сопоставимы по ряду социально - демографических показателей, степень тяжести БА соответствовала средне-тяжелой и тяжелой. Проведен анализ 120 историй болезни пациентов с БА средней тяжести и тяжелого течения с клиническими фенотипами сочетания БА и ХОБЛ (n=24), БА и АГ (n=40), БА и ожирения (n=25), атопической БА без сопутствующей патологии (n=31), госпитализированных в пульмонологическое отделение БМУ «Курская ОКБ» в 2015 году с дальнейшим проспективным изучением показателей гемодинамики, эндотелиальной дисфункции, уровня контроля БА на фоне терапии комбинацией будесонид/формотерол 160/4,5 мкг в режиме единого ингалятора и ирбесартаном 150-300 мг/сут в течение 3-х месяцев. Критерии включения пациентов в исследование: подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании, верифицированный диагноз БА, сопутствующие заболевания, такие как ХОБЛ, АГ 1-й или 2-й степени, нарушение жирового обмена (ожирение), определяемое исходя из ИМТ > 30 кг/м². Формула расчета ИМТ = масса тела (кг)/рост²(м²). Уровень контроля БА оценивался с помощью тестов АСТ и АСQ-5. Проанализирована взаимосвязь уровня контроля БА с изменением параметров легочной и внутрисердечной гемодинамики, а также показателей эндотелиальной дисфункции при различных клинических фенотипах БА. Протокол исследования был одобрен региональным этическим комитетом. Всем госпитализированным больным проводилось доплерэхо-КГ исследование (аппараты «Logic 500», «Aloka 1700») с исследованием внутрисердечной гемодинамики. Методы комплексной оценки функции эндотелия у пациентов включали: исследование количества циркулирующих в плазме крови маркеров дисфункции – уровня ЭТ-1 в ЭДАТ–плазме с помощью иммуноферментного анализа (набор Biomedica, Австрия кат. № 442-0053), определение степени эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) сосудов при проведении

функциональных проб по Celermajer (1992 г.): линейным датчиком 10 МГц оценивалась вазомоторная реакция плечевой артерии при манжеточной пробе с реактивной гиперемией. Статистическую обработку полученных результатов производили с использованием общеупотребительных методов параметрической и непараметрической статистики (Поллард Дж., 1982; Рунион Р., 1982) и стандартных пакетов прикладного статистического анализа с использованием пакетов статистических программ Statgraphics Plus for Windows 3.0, "STATISTICA 7.0", а также с помощью компьютерной программы EXCEL-2000 (по книге Stanton A. Glantz). Производили корреляционный анализ с представлением результатов в виде коэффициента корреляции Пирсона (r).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая характеристика, оценка контроля и терапии при фенотипах бронхиальной астмы по данным регистра Курской области. Общее количество пациентов БА, включенных в регистр, составляет 3474 человека в возрасте от 18 до 87 лет; из них мужчин 35%, женщин 65%. Прослеживается тенденция увеличения доли женщин с БА после 45 лет. Лица старше 60 лет составили 38%. Средний возраст пациентов $50,3 \pm 0,3$ года, средняя продолжительность заболевания $12,4 \pm 7,9$ года. Пациенты до 20 лет составили 1,5% случаев, 20-29 лет - 10,3% от общего числа зарегистрированных больных, 30-39 лет - 8,1%. Показатель распространенности БА по обращаемости 3,55 на 1000 взрослого населения. Распространенность БА преобладала в возрастной группе 60-64 года (7,88 на 1000 населения), в группе до 40 лет этот показатель был в 3,5 раза ниже. По данным эпидемиологических исследований бронхиальной астмой чаще страдают именно люди в молодом возрасте, и выявленная низкая распространенность БА в этой возрастной категории свидетельствует о недостаточном уровне диагностики и отсутствии наблюдения за значительной частью пациентов. Распределение БА по степени тяжести: легкая интермиттирующая 7%, легкая персистирующая 12%, БА средней степени тяжести 44%, тяжелая БА 37%. Контролируемое течение БА по результатам АСТ-теста отмечено только у одной трети пациентов (35%), у 51%

пациентов, включенных в регистр, удалось достичь частичного контроля, а у 14 % пациентов астма имела неконтролируемое течение. Получена положительная корреляционная связь между тяжестью БА и отсутствием контроля над заболеванием ($r=0,48$). Корреляционной зависимости между длительностью заболевания и отсутствием контроля получено не было ($r=0,09$). Базисную терапию получали 67% пациентов, 33% только симптоматическое лечение. Установлена чрезмерная зависимость пациентов от КДБА вне зависимости от тяжести астмы. Общая частота их использования для симптоматической терапии 88%, 63% в случае легкой астмы и до 98% при астме тяжелого течения. Базисная терапия была назначена 7% пациентов с легкой астмой (это были в основном ИГКС, а в 3% системные ГКС). Больные с БА средней тяжести получали базисную терапию в 86%: комбинации ИГКС/ДДБА назначались в 2 раза чаще, чем монотерапия ИГКС, 12% использовали сГКС, 3% тройную терапию с добавлением тиотропия к ИГКС/ДДБА. Пациентам с тяжелой БА базисная терапия была назначена в 100% случаев, комбинации ИГКС/ДДБА использовались в 4,5 раза чаще чем монотерапия ИГКС, 55% получали системные стероиды, тройная терапия (ИГКС/ДДБА + ДДАХ) применялась в 23% случаев тяжелой астмы. Анализируя уровень достижения контроля на той или иной базисной терапии, мы получили сопоставимые показатели достижения контроля астмы на монотерапии ИГКС (26%) и при применении фиксированных комбинаций ДДБА/ИГКС (28%). Терапия фиксированными комбинациями имеет лучший комплаенс и ведет к уменьшению дозы ИГКС, поэтому ее следует рассматривать в качестве приоритетной для лечения БА среднего и тяжелого течения. У 74% пациентов присутствуют заболевания, которые могут отягощать течение БА и приводить к ее неконтролируемому течению. Сочетание БА и ХОБЛ выявлено у 23,1%, БА и АГ у 23,4%, БА и ожирения у 6%. У 17% диагностирована множественная коморбидная патология. Коморбидная патология диагностирована чаще среди женщин. С увеличением частоты сопутствующей патологии степень тяжести БА увеличивалась ($r=0,42$). Высока частота встречаемости БА с сочетанной патологией сердечно-сосудистой

системы - 35% среди женщин и 25% среди мужчин. Наибольшее количество в этой группе больных с тяжелым течением БА - 42%, средней степени тяжести - 29%, а астма легкого течения зарегистрирована только у 13% пациентов. Следует отметить, что сопутствующие заболевания не только существенно меняют клиническую картину и течение БА, но и в значительной степени определяют прогноз трудоспособности и жизни. Количество инвалидов среди лиц с сопутствующей патологией составило 44%, а среди пациентов с БА без коморбидности 13%. У 23% пациентов не БА являлась причиной инвалидности, а сопутствующая соматическая патология. В группе с патологией ССС пациентов-инвалидов зарегистрировано значительно больше - 64%. По результатам дополнительного анализа 264 амбулаторных карт с различными клиническими фенотипами БА получены следующие данные: средний возраст был достоверно выше в группе пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ – $63,67 \pm 4,76$ года, эта же группа пациентов имела худшие показатели контроля несмотря на наиболее высокую среднюю дозу ИГКС в пересчете на беклометазона дипропионат (БДП) $1820,00 \pm 152,14$ мкг/сут. Пациенты с коморбидной патологией, и особенно с сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы, имели большее количество обострений БА, чаще внепланово обращались к врачу, чаще госпитализировались и вызывали скорую помощь (рис. 1).

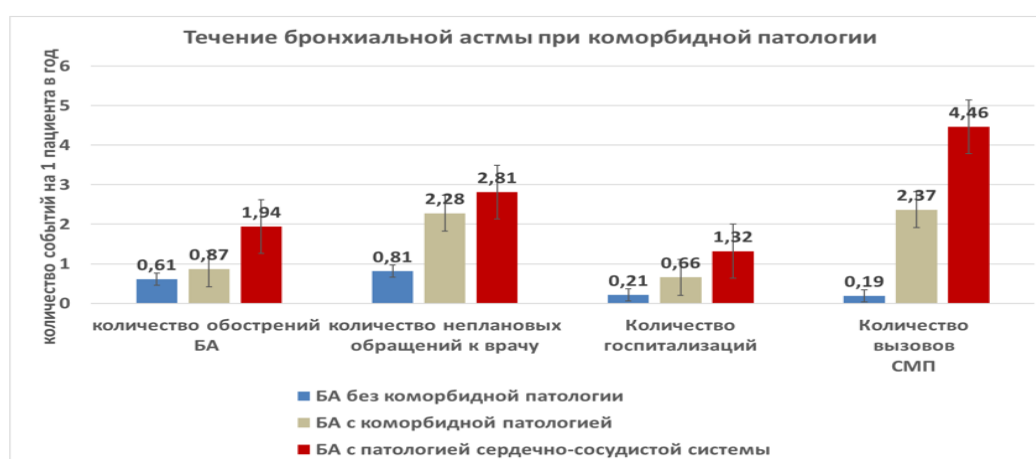


Рис. 1. Течение бронхиальной астмы при наличии или отсутствии сопутствующей патологии.

У пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ выявлено статистически значимое увеличение количества лейкоцитов в крови $9,7 \pm 1,32 \times 10^9/\text{л}$ ($p=0,02$) за счёт

нейтрофилов. Содержание СРБ и фибриногена в контрольной группе составило $1,5 \pm 1,25$ мг/л и $2,11 \pm 1,17$ г/л, у пациентов с перекрестом БА и ХОБЛ $15,1 \pm 3,42$ мг/л и $4,3 \pm 0,33$ г/л соответственно ($p=0,001$). Установлены отрицательные корреляционные взаимосвязи между уровнем СРБ и ОФВ₁ ($r=-0,62$, $p<0,05$), слабая положительная связь между концентрацией СРБ и выраженностью симптомов по шкалам mMRC ($r=0,49$, $p=0,05$) и САГ ($r=0,52$, $p=0,02$), СДЛА ($r=0,71$, $p=0,03$); между уровнем фибриногена и частотой обострений в течение года ($r=0,61$, $p=0,02$). Полученные данные свидетельствуют о наличии у больных с перекрестом БА и ХОБЛ системного воспаления высокой градации. Это отражает вклад системного воспаления в генез сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. В группе пациентов с неконтролируемым течением средне-тяжелой и тяжелой БА в сочетании с ожирением результаты АСТ-теста у женщин были ниже, чем у мужчин: $10,7 \pm 1,2$ балла vs $12,2 \pm 1,1$ ($p < 0,005$), а среднее значение ИМТ, напротив, в женской популяции было статистически значимо выше: $32,4 \pm 1,2$ кг/м² vs $29,9 \pm 2,2$ кг/м² ($p < 0,005$), что позволяет выдвинуть предположение о влиянии массы тела на степень контроля БА в однородной по возрасту популяции и одинаковым объемом базисной терапии. Подтверждено влияние ожирения на повышение уровня СРБ установлением положительной корреляционной взаимосвязи между ИМТ и содержанием СРБ в периферической крови в объединенной группе больных БА тяжелого течения ($r = 0,53$, $p = 0,025$).

У пациентов с сочетанием БА и АГ первые симптомы АГ возникали до манифестации БА у 56%, у 22% пациентов имело место одновременное появление симптомов АГ и БА. Анализ ФВД у пациентов с сочетанной патологией БА и АГ выявил более значимые обструктивные нарушения по сравнению с изолированной БА. Даже при среднетяжелом течении БА при сочетании с АГ мы выявили легочную гипертензию у 42% больных (СДЛА > 25 мм.рт.ст.).

Нарушение гемодинамики и легочная гипертензия у больных с различными фенотипами БА. При анализе Эхо-КГ показателей у 120 пациентов средне-тяжелой БА в сочетании с коморбидной патологией отмечалось достоверное увеличение толщины МЖП, задней стенки ЛЖ, а также

индекса массы миокарда ЛЖ при сочетании БА с АГ, ХОБЛ и ожирением (таблица №1). Имеется статистически значимая тенденция к росту КДО ЛЖ при сочетании БА и АГ и КСО ЛЖ, и особенно у больных БА+ХОБЛ и БА с ожирением. ФВ ЛЖ максимально уменьшена при фенотипе оверлап-синдрома и у больных БА в сочетании с ожирением. Не было статистических различий у больных с атопическим фенотипом БА.

Таблица №1.

Эхо-КГ показатели ЛЖ у больных различными фенотипами БА

Показатель	БА+АГ 1-2 ст. n=40	БА+ХОБЛ n=24	БА+ожирение n=25	БА атопическая n=31	Контрольная группа n=30
Ао, см	3,41±0,31*	3,12±0,12	3,52±0,21*#	3,19±0,14	3,14±0,21
Размеры ЛП, см	3,68±0,03*#	3,4±0,02*	3,64±0,02*#	2,95±0,12	2,78±0,17
КДР ЛЖ, см	5,09±0,38*#	5,3±0,5*#	5,11±0,2*#	4,67±0,32	4,70±0,28
КДО ЛЖ, мл	148,6±2,8*#	139,4±3,8*#	138,3±2,1*#	118,24±6,3	128,3±2,1
КСР ЛЖ, см	3,6±0,18*#	3,4±0,03*	3,3±0,4*	2,96±0,12	2,85±0,32
КСО ЛЖ, мл	43,15±1,6*#	54,1±2,4*#	48,2±1,8*#	30,21±2,1	33,1±0,8
МЖП, см	1,16±0,02*	1,12±0,11*#	1,18±0,12*#	0,95±0,08	0,93±0,11
ТЗСЛЖ, см	1,64±0,02*#	1,2±0,11*#	1,41±0,15*#	0,88±0,11	0,88±0,12
ИММЛЖ, г/м ²	140,6±28,11*	193±12,4*#	148,4±12,1*#	125,85±15,2	123,05±10,5
ФВ ЛЖ, %	64,12±0,8*	48±1,0*#	52±3,2*#	69,54±1,21	72,6±1,5

Примечание: * p < 0,01 по сравнению с контрольной группой; # p < 0,01 по сравнению с атопической БА

Таблица №2.

Эхо-КГ показатели ПЖ и ЛГ у пациентов с различными фенотипами БА

Показатель	БА+АГ 1-2 ст. n=40	БА+ХОБЛ n=24	БА+ожирение n=25	БА атопическая n=31	Контрольная группа n=30
ПП, см	4,0±0,18	4,8±0,25*	4,0±0,12*	3,8±0,39	3,24±0,34
Ширина ПЖд, см	3,0±0,14	3,4±0,15*#	3,3±0,25*	2,91±0,2	2,67±0,12
ПС ПЖд, см	0,64±0,05*#	0,68±0,03*#	0,54±0,03*	0,59±0,1	0,46±0,05
КДР ПЖ, см	3,34±0,2*	3,2±0,22*#	2,8±0,4	2,8±0,21	2,47±0,22
КСР ПЖ, см	2,54±0,2	2,98±0,20*#	2,16±0,3	2,17±0,34	1,95±0,22
КДО ПЖ, мл	48,8±2,4*	51,3±3,7*#	48,4±2,7*	46,3±3,2	41,1±5,0
КСО ПЖ, мл	28,9±2,4	31,2±2,7*	29,4±3,0*	26,8±3,9	23,4±3,1
ФВ ПЖ, %	47,2±2,1*	43,2±1,8*#	45,3±2,2*	50,1±3,1*	53,7±5,5
СДЛА, мм рт. ст.	46,9±3,8*#	51,2±3,9*#	37,1±2,2*	36,2±3,3*	23,2±2,3
СрДЛА, мм рт. ст.	29,4±2,4*	30,1±1,0*#	28,3±1,8*#	23,3±1,0*	17,7±2,3
ДДЛА, мм рт. ст.	18,6±3,4*#	20,2±1,8*#	16,3±2,0*#	12,3±1,4*	4,2±1,5
V _{max} ЛА, см/сек	79,3±2,6*#	82,1±2,4*#	73,3±1,8*	64,3±3,1	72,3±4,3
vE м/с	0,40±0,03*	0,36±0,04*#	0,39±0,05*#	0,43±0,02*	0,54±0,04
vA, м/с	0,55±0,06*#	0,59±0,05*#	0,53±0,04*#	0,45±0,03*	0,32±0,02
E/A	0,75±0,1*#	0,63±0,04*#	0,70±0,03*#	0,86±0,06*	1,40±0,01

Примечание: * p < 0,01 по сравнению с контрольной группой; # p < 0,01 по сравнению с атопической БА.

При исследовании Эхо-КГ показателей ПЖ и легочной гипертензии у пациентов с различными фенотипами БА (таблица №2) мы обнаружили, что диастолическая дисфункция ПЖ в большей степени нарушена также у пациентов при сочетании БА и ХОБЛ в условиях хронической гипоксии, что связано с более выраженным максимальным повышением давления в ЛА по сравнению с другими фенотипами. Максимальный систолический объем ПЖ также зарегистрирован при двух фенотипах: БА + ХОБЛ и БА + ожирение. Допплерографические показатели ПЖ - полезные, независимые параметры неблагоприятного прогноза у больных с легочной гипертензией, которая прежде всего развивается при сочетании БА с ХОБЛ и БА с ожирением.

Особый интерес представляет сравнительный анализ оценки диастолической функции сердца при наиболее распространенных клинических фенотипах БА, полученных при изучении трансмитрального потока. Как видно из таблицы №3, в когорте сочетания БА с АГ наблюдается достоверное снижение vE до $0,67 \pm 0,03$ м/с и компенсаторный рост vA $0,80 \pm 0,03$ м/с, а, следовательно, депрессия соотношения E/A до $0,78 \pm 0,02$, что является основным показателем развивающейся ДД сердца. При БА средней тяжести с атопическим фенотипом регистрируются менее выраженные нарушения диастолической функции ЛЖ. Наиболее грубые нарушения ДДЛЖ мы получили при фенотипе АСOS и при фенотипе БА + ожирение.

Таблица № 3.

Допплер-ЭхоКГ показатели диастолической функции левого желудочка у больных с различными фенотипами БА

Показатель	БА+АГ 1-2 ст. n=40	БА+ХОБЛ n=24	БА+ожирение n=25	БА атопическая n=31	Контрольная группа n=30
vE , м/с	$0,67 \pm 0,03^{*#}$	$0,39 \pm 0,20^{*#}$	$0,48 \pm 0,12^{*#}$	$0,79 \pm 0,06^*$	$0,62 \pm 0,06$
vA , м/с	$0,80 \pm 0,03^{*#}$	$0,54 \pm 0,01^{*#}$	$0,62 \pm 0,12^{*#}$	$0,82 \pm 0,01^*$	$0,35 \pm 0,03$
E/A	$0,78 \pm 0,02^{*#}$	$0,68 \pm 0,02^{*#}$	$0,77 \pm 0,01^{*#}$	$0,96 \pm 0,04^*$	$1,48 \pm 0,03$

Примечание: * - $p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой; # - $p < 0,01$ по сравнению с атопической БА

Таким образом, клинические фенотипы БА, ассоциированные с другими заболеваниями, требуют не только признанной стандартной терапии БА, но и

методов лекарственного воздействия, направленных на улучшение кардиогемодинамических показателей, формирующуюся легочную гипертензию и диастолическую дисфункцию сердца.

Современный подход к оценке контроля и терапии различных фенотипов бронхиальной астмы по данным показателей эндотелиальной дисфункции.

Получены достоверно более высокие значения ЛГ и уровня ЭТ-1 у пациентов с коморбидной патологией при БА, наиболее выраженные в группе пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ (рис.2).

В период обострения у больных БА регистрировалось значительное возрастание уровня ЭТ-1 ($1,72 \pm 0,13$ фмоль/мл), который был почти в 8 раз выше, чем у лиц контрольной группы. Наиболее значимая элевация ЭТ-1 наблюдалась у пациентов с тяжелой БА ($1,92 \pm 0,15$ фмоль/мл). Величина ЭТ-1 при обострении среднетяжелой БА ($1,57 \pm 0,13$ фмоль/л) была в 7 раз выше, чем у здоровых. У больных среднетяжелой и тяжелой БА концентрация ЭТ-1 после лечения при достижении ремиссии снизилась, но сохранялась на более высоких цифрах (в диапазоне 1,2-1,59 фмоль/мл) по сравнению с группой контроля.

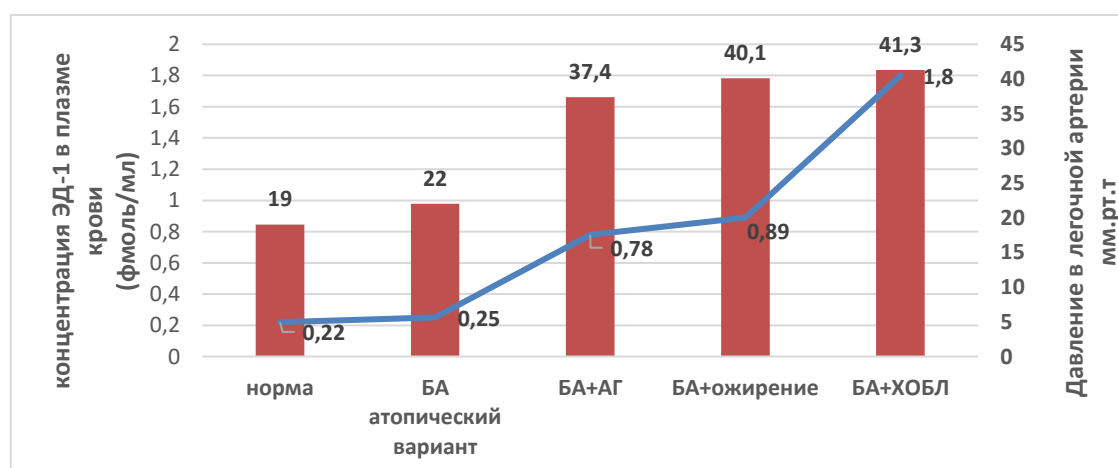


Рис. 2. Концентрация ЭТ-1 в плазме крови и уровни СДЛА у больных с различными клиническими фенотипами БА.

Уровень эндотелинемии прямо коррелировал с частотой приступов удушья и использования КДБА ($r=0,64$; $p<0,01$). При использовании комбинации будесонида/формотерола 160/4,5 мкг в режиме единого ингалятора и добавлении ирбесартана мы получили хороший клинический эффект с улучшением АСQ-5 теста до $0,72 \pm 0,06$ балла. Повышение уровня ЭТ-1 в крови у больных БА

сопровождалось ухудшением ЭЗВД ПА. Нами впервые установлена отрицательная корреляция между уровнем ЭД-1 и показателями ЭЗВД плечевой артерии при различных фенотипах БА. Нарушение ЭЗВД ПА было наиболее выраженным в группе сочетания БА с ХОБЛ и БА с ожирением (рис.3).

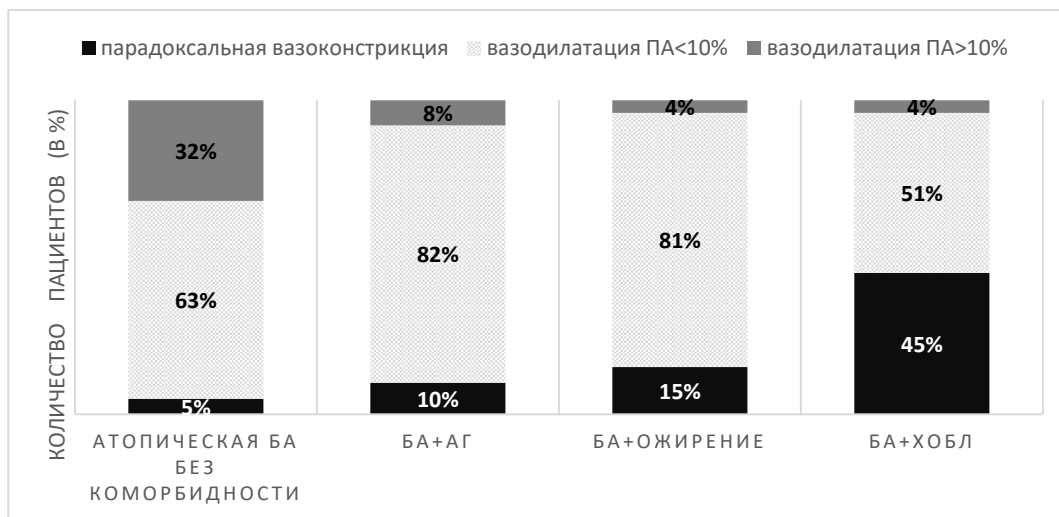


Рис. 3. Показатели вазодилатирующей функции плечевой артерии при различных клинических фенотипах БА.

Нарушение ЭЗВД ПА и увеличение концентрации ЭТ-1 в сыворотке крови зависели не только от фенотипа БА, а также от тяжести течения и периода обострения заболевания.

Влияние терапии комбинацией будесонид/формотерол в режиме единого ингалятора в сочетании с ирбесартаном на показатели эндотелиальной дисфункции у больных БА с коморбидной патологией и уровень контроля БА. У больных при сочетании БА с АГ, ожирением, ХОБЛ применение ирбесартана в дополнение к базисной терапии ИГКС/ДДБА в течение 3 месяцев приводило к улучшению ЭЗВД (рис. 4). Нами установлено через 3 месяца терапии достоверное улучшение показателей ОФВ1, наиболее выраженное при сочетании БА и АГ, в случае сочетания БА и ХОБЛ показатели ОФВ1 улучшились незначительно. Выявлена достоверная депрессия содержания ЭТ-1 и СДЛА ($p < 0,01$). Отмечено улучшение контроля БА, уменьшение суточного числа ингаляций будесонида/формотерола по потребности (таблица №4). Полученные данные свидетельствуют о том, что дополнительное назначение ирбесартана к терапии единым ингалятором будесонид/формотерол

благоприятно влияет на показатели диастолической функции сердца, уменьшает эндотелиальную дисфункцию, способствует достижению контроля при наиболее распространенных клинических фенотипах астмы в сочетании с АГ, ХОБЛ, ожирением.

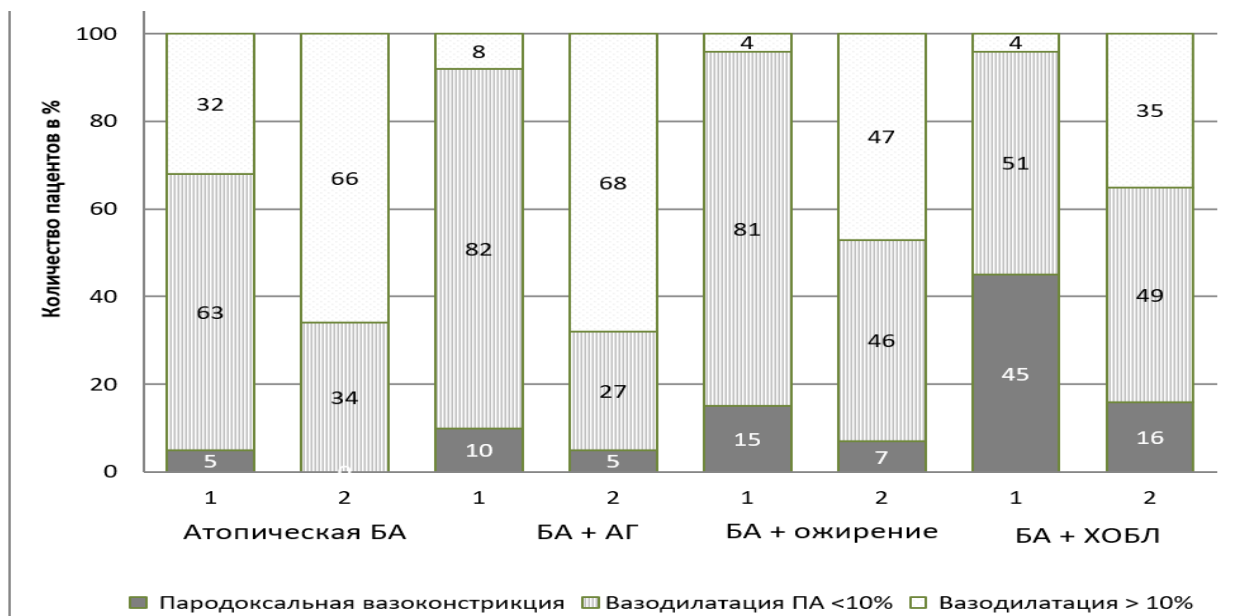


Рис. 4. Влияние терапии будесонид/формотерол в режиме единого ингалятора и ирбесартана на ЭЗВД у больных с различными фенотипами БА (1-до лечения, 2- после 3 месяцев лечения)

Таблица №4.

Динамика показателей в группах БА с коморбидной патологией на фоне 3-х месяцев терапии комбинацией будесонид/формотерол с ирбесартаном.

Показатели	Период наблюдения	Группа БА+АГ (n=40)	Группа БА+ожирение (n=25)	Группа БА+ХОБЛ (n=24)
ОФВ1, % от должного значения	В начале лечения	68,2±17,4	62,3±16,2	63,5±18,6
	Через 3 месяца после лечения	85,6±16,4*	76,3±18,2*	68,5±12,4*
ЭТ-1, фмоль/мл	В начале лечения	0,78±0,08	0,89±0,06	1,81±0,08
	Через 3 месяца после лечения	0,28±0,03*	0,32±0,04*	1,13±0,02*
СДЛА, мм рт.ст.	В начале лечения	46,9±3,8	37,1±2,2	51,2±3,9
	Через 3 месяца после лечения	29,4±2,4*	28,3±1,8*	30,1±1,0*
Количество ингаляций будесонид/формотерол 160/4,5 мкг по «потребности» в сутки	В начале лечения	3,4±0,5	3,8±0,3	4,1±0,3
	Через 3 месяца после лечения	0,8±0,3*	0,9±0,2*	1,4±0,1*
АСQ-5, балл	В начале лечения	1,52±0,12	1,63±0,16	2,31±0,12
	Через 3 месяца после лечения	0,72±0,06*	0,74±0,07*	1,13±0,04*
% пациентов, достигших контроля БА после 3-х месяцев терапии		75	62	51

* - p<0,05 по сравнению с показателями в группе до лечения

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Использование патогенетического лечения БА и сопутствующей патологии путем коррекции эндотелиальной дисфункции, ЛГ, диастолической дисфункции сердца с применением сартанов (ирбесартана) на фоне терапии будесонидом/формотеролом в режиме единого ингалятора способствует решению актуальной задачи внутренних болезней по повышению эффективности лечения БА с коморбидностью.

Перспективы использования: новый метод объективной оценки контроля БА с помощью мониторинга ЭЗВД и предложенный способ лечения с применением ирбесартана на фоне терапии БА единым ингалятором будесонид/формотерол при наличии АГ, ожирения, ХОБЛ, может быть полезен в практическом здравоохранении. Мониторинг ЭЗВД может быть использован в научных исследованиях для апробации новых лекарственных средств для лечения БА.

ВЫВОДЫ

1. Регистр БА в Курской области, в котором в 2016 году учтены 3474 пациента в возрасте 18-87 лет, выявил высокую частоту БА с гендерными особенностями преобладания женщин после 45 лет. Большинство пациентов БА (72%) имеют возраст старше 50 лет с высокой частотой сопутствующей патологии сердечно-сосудистой (77%) и гастродуоденальной (67,4%) систем в этой возрастной группе. Показатель распространенности БА составил 3,55 на 1000 взрослого населения, в группе 60-65 лет – 7,88.

2. Основными клиническими фенотипами БА в Курской области являются перекрестный фенотип - сочетание БА и ХОБЛ (23,1%), БА и АГ (23,4%), БА и ожирение (6%), экзогенная аллергическая БА (18,9%). Число госпитализаций/на пациента в год при БА без сопутствующей патологии составило $0,21 \pm 0,01$, а с патологией сердечно-сосудистой системы $1,32 \pm 0,04$ (в 6 раз чаще), количество вызовов скорой помощи соответственно $0,19 \pm 0,02$ и $4,46 \pm 0,17$ (в 23,5 раза больше). Контроль БА достигался в целом только у 35% больных, в случае средне-тяжелой БА - у 34%, с тяжелой только у 16% пациентов.

3. У больных БА с коморбидной патологией в 3,5 раза чаще наблюдается диастолическая дисфункция левого и правого желудочков сердца с нарушением скорости диастолического трансмитрального и транстрикуспидального кровотока наполнения, особенно при фенотипах БА и ХОБЛ, БА и ожирение и БА и АГ, сочетающихся с повышением СДЛА.

4. Для оценки эффективности терапии и достижения контроля при лечении различных фенотипов БА впервые использован мониторинг ЭЗВД ПА и определение ЭТ-1 в плазме крови, повышение которого свидетельствует о наличии системного воспаления и отсутствии контроля над БА, особенно при наличии сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, что требует коррекции терапии, направленной на нормализацию эндотелиальной дисфункции.

5. Впервые установлено позитивное влияние длительной терапии АРА II (ирбесартаном) на фоне терапии ФК будесонид/формотерол в режиме единого ингалятора при таких распространенных клинических фенотипах БА как БА в сочетании с АГ, ожирением и ХОБЛ. Впервые зарегистрировано позитивное влияние комбинированной терапии на диастолическую функцию сердца с ростом соотношения Е/А с быстрым достижением целевого уровня АД, снижением легочной гипертензии, улучшением показателей ФВД, нормализацией функции эндотелия и установлением длительного контроля над БА у больных с коморбидной патологией.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Внедрение регистра БА позволило выявить существенные недостатки в диспансерном наблюдении за пациентами и позднюю диагностику астмы (у 33%). У 23% пациентов не БА являлась причиной инвалидности, а сопутствующая соматическая патология.

2. Созданный регистр БА позволяет проводить многофакторный анализ пациентов с БА. Целесообразен ежегодный анализ данных регистра для оценки клинической эффективности проводимых лечебно-профилактических мероприятий и повышения уровня оказания амбулаторно-поликлинической помощи пациентам с астмой

3. Необходимо проводить активный мониторинг контроля БА, особенно у больных БА+ХОБЛ, БА+АГ, БА+ожирение путем установления уровня ЭТ-1, показателей ЭД с использованием простого, доступного метода определения ЭЗВД с помощью манжеточной пробы и УЗД, что доступно в стационарных и амбулаторных условиях. Это позволяет своевременно проводить коррекцию терапии БА с коморбидной патологией.

4. В лечении основных клинических фенотипов БА: БА и АГ, БА и ожирение, БА и ХОБЛ целесообразно длительно назначать на фоне терапии ИГКС/формотеролом антагонист рецепторов ангиотензина II ирбесартан в дозе 150 - 300 мг/сут, что позволяет в оптимальные сроки улучшить диастолическую функцию сердца, эндотелиальную дисфункцию, достичь целевого уровня АД, снизить ЛГ с позитивным влиянием на показатели ФВД и поддерживать длительный контроль над бронхиальной астмой с сопутствующими заболеваниями.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

- 1. Клинические особенности профессиональной бронхиальной астмы / В. И. Бабкина, О. Н. Бачинский, А. Ф. Неронов, Л. В. Самосудова // Успехи соврем. естествознания. – 2008. – № 12. – С. 42.**
2. Бронхиальная астма в клинике профессиональных болезней / В. И. Бабкина, Л. В. Самосудова, О. Н. Бачинский, А. Ф. Неронов, О. П. Козак // Сб. тр. XVIII нац. конгр. по болезням органов дыхания / под ред. А. Г. Чучалина. – Екатеринбург, 2008. – С. 7–8.
- 3. Clinical characteristics of professional bronchial asthma / V. I. Babkiva, O. N. Bachinsky, A. F. Neronov, L. V. Samosudova // European Journal of Natural History. – 2009. – N 2. – P. 52.**
4. Особенности клинического течения и медикаментозной терапии бронхиальной астмы в Курском регионе / С. А. Прибылов, А. Ф. Неронов, В. И. Панфилов, Л. В. Самосудова, Т. А. Маслова // Четвертый Нац. Конгр. терапевтов (XX Съезд рос. терапевтов), Москва, 2–4 дек. 2009 г. – М., 2009. – С. 201.

5. Традиции и проблемы в лечении артериальной гипертензии и бронхиальной астмы / Н. Н. Прибылова, С. А. Прибылов, О. Ю. Прусакова, Л. В. Самосудова // Актуальные вопросы фармакологии и фармации: сб. тр. межвуз. науч. конф., посвящ. памяти проф. В. В. Пичугина и 75-летию КГМУ. – Курск, 2009. – С. 301.
6. Экспертная оценка качества ведения больных с бронхиальной астмой в сочетании с артериальной гипертензией в профильных и общетерапевтических отделениях стационаров Курской области / А. Ф. Неронов, Н. Н. Прибылова, В. И. Бабкина, С. А. Прибылов, В. И. Панфилов, Т. А. Маслова, Л. В. Самосудова, Г. Х. Новокорпусова, Е. Н. Денисов // Сб. тр. XX нац. конгр. по болезням органов дыхания / под ред. А. Г. Чучалина. – М., 2010. – С. 46–47.
7. Фармакотерапия тяжелой бронхиальной астмы у жителей Курской области по данным регистра / С. А. Прибылов, А. Ф. Неронов, Н. Н. Прибылова, В. И. Бабкина, Л. В. Самосудова, В. И. Панфилов, Т. А. Маслова // Сб. тр. XX нац. конгр. по болезням органов дыхания / под ред. А. Г. Чучалина. – М., 2010. – С. 55–56.
- 8. Влияние кораксана на показатели легочной, сердечной гемодинамики и эндотелиальной дисфункции у больных ХОБЛ и БА в сочетании с ИБС в поликлинических условиях / С. А. Прибылов, Р. В. Аллиулин, Е. А. Шабанов, Л. В. Самосудова, О. Ю. Прусакова // Курский науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье». – 2011. – № 3. – С. 126–132.**
9. Эффективность ирбесартана при мягкой и умеренной артериальной гипертензии у больных бронхиальной астмой / Н. Н. Прибылова, С. А. Прибылов, О. Ю. Прусакова, Л. В. Самосудова // Материалы VII Нац. конгр. терапевтов. – М.: Бионика Медиа, 2012. – 262 с.
10. Фармакотерапия артериальной гипертензии у больных с бронхиальной астмой / О. Ю. Прусакова, Н. Н. Прибылова, С. А. Прибылов, Л. В. Самосудова // Сб. тр. XXII Нац. конгр. по болезням органов дыхания / под ред. А. Г. Чучалина. – М.: Дизайн Пресс, 2012. – 480 с.
11. Нарушения сердечного ритма и проводимости у больных с бронхиальной астмой и легочной гипертензией по данным регистра / О. Ю. Прусакова,

Л. В. Самосудова, С. А. Прибылов // Материалы VII Междунар. науч. конф. молодых ученых-медиков (Курск, 1–2 марта 2013 г.): в 3 т. / под ред. В. А. Лазаренко. – Курск: Изд-во КГМУ, 2013. – Т. 3. – С. 49–52.

- 12. Распространенность, особенности клинического течения и лечения, фенотипы бронхиальной астмы в Курской области по данным регистра / Н. Н. Прибылова, С. А. Прибылов, Л. В. Самосудова, О. Ю. Махова // Современ. проблемы науки и образования. – 2016. – № 5. – URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=25321> (дата обращения: 17.10.2016).**
13. Бронхиальная астма: возрастные, гендерные и терапевтические аспекты по материалам регистра Курской области / Прибылов С.А., Самосудова Л.В., Прибылова Н.Н., Махова О.Ю. // Материалы международной научно-практической конференции «Возраст-ассоциированные и гендерные особенности здоровья и болезни» [Электронный ресурс]: сборник материалов международной научно-практической конференции под ред. проф. Н. К. Горшуновой. – Курск, 2016. – С. 288 – 299.
- 14. Фенотипическая гетерогенность тяжелой бронхиальной астмы и анализ ее лечения в Курской области / С. А. Прибылов, Л. В. Самосудова, Н. Н. Прибылова, О. Ю. Махова // Курский науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье». – 2016. – № 3. – С. 33–39.**
15. Дифференциальная диагностика наиболее распространенных фенотипов бронхиальной астмы / С. А. Прибылов, Л. В. Самосудова, Н. Н. Прибылова, О. Ю. Махова, Е. А. Шабанов // Университетская наука: взгляд в будущее: материалы междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 81-летию Курского гос. мед. ун-та и 50-летию фармацевт. фак. – Курск, 2016. – Т. 3. – С. 432–436.
- 16. Современный подход к оценке контроля и терапии различных фенотипов бронхиальной астмы по данным показателей эндотелиальной дисфункции / С. А. Прибылов, Н. Н. Прибылова, О. Ю. Махова, Т. А. Барбашина, Л. В. Самосудова // Арх. внутр. медицины. – 2017. – № 1. – С. 35–40.**
- 17. Диастолическая дисфункция правого сердца и легочная гипертензия при перекрестном фенотипе – сочетании бронхиальной астмы и хронической**

обструктивной болезни легких по данным регистра бронхиальной астмы Курской области / С. А. Прибылов, Л. В. Самосудова, Н. Н. Прибылова, Е. А. Шабанов // Вестн. Смолен. гос. мед. акад. – 2017. – Т. 16, № 3. – С. 51–57.

18. Ремоделирование правых отделов сердца у больных различными фенотипами бронхиальной астмы / Прибылов С.А., Прибылова Н.Н., Махова О.Ю., Барбашина Т.А., Самосудова Л.В. // Материалы XIII междунар. науч. конф. «Наука в современном информационном обществе» (Чарльстон, США, 3-4 октября 2017): в 2 т., – Т. 2 – С. 13–16.

Список сокращений

АРА II – антагонисты рецепторов ангиотензина II

ДД – диастолическая дисфункция

ДДАХ – длительно-действующие антихолинолитики

ДДБА – длительно-действующие бета-2-агонисты

ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды

КДБА – коротко-действующие бета-2-агонисты

ЛЖ – левый желудочек

ПА – плечевая артерия

ПЖ – правый желудочек

ЭД – эндотелиальная дисфункция

ЭЗВД – эндотелийзависимая вазодилатация

ЭТ-1 – эндотелин-1