

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Рязанский государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Никитина Ирина Николаевна

**КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ С
ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОМПРЕССИОННОЙ ОСЦИЛЛОМЕТРИИ И
ОПРЕДЕЛЕНИЕМ УРОВНЯ АССИМЕТРИЧНОГО ДИМЕТИЛАРГИНИНА
У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ**

3.1.18. Внутренние болезни

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Урясьев Олег Михайлович

Рязань – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1. Современные представления о бронхиальной астме	13
1.2. Этиология и механизмы, обуславливающие увеличение артериального давления у больных с бронхиальной астмой.....	22
1.3. Эндотелий сосудистой стенки. Особенности строения и функционирования.....	29
1.4. Периоды формирования дисфункции эндотелия	30
1.5. Роль асимметричного диметиларгинина в развитии эндотелиальной дисфункции.....	34
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	42
2.1. Общая характеристика исследования.....	42
2.2. Исследование состояния гемодинамики методом объемной компрессионной осциллометрии.....	43
2.3. Определение концентрации АДМА методом иммуноферментного анализа.....	45
2.4. АСТ-ТЕСТ при бронхиальной астме.....	46
2.5. Статистическая обработка полученных результатов.....	48
ГЛАВА 3. АНАЛИЗ И ВЫЯВЛЕНИЕ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА УРОВЕНЬ АСИММЕТРИЧНОГО ДИМЕТИЛАРГИНИНА В КРОВИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ.....	50
3.1. Социо-антропометрическая характеристика пациентов опытной группы и здоровых людей, входящих в контрольную группу.....	50
3.2. Оценка уровня асимметричного диметиларгинина в плазме крови больных бронхиальной астмой и здоровых людей.....	53
ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ И УРОВНЯ АДМА У ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И У ЗДОРОВЫХ ЛИЦ.....	64

4.1. Сравнение гемодинамических показателей, полученных компрессионной осциллометрией, у пациентов с БА и здоровых лиц	64
4.2. Анализ наличия и силы корреляционных связей между концентрацией АДМА и гемодинамическими показателями в изучаемых группах.....	70
4.3. Анализ гемодинамических показателей, в зависимости от клиничко-анамнестических характеристик пациентов с бронхиальной астмой.....	75
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	103
ВЫВОДЫ.....	110
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	111
СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	112
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	114
Приложение А. Результаты описательной статистики и расчета критерия Краскела-Уоллиса с апостериорным сравнением (Dunn test) гемодинамических показателей контрольной группы и пациентов с БА, имеющие отягощенную и не отягощенную наследственность.....	139
Приложение Б. Результаты описательной статистики и расчета критерия Краскела-Уоллиса с апостериорным сравнением (Dunn test) гемодинамических показателей контрольной группы и пациентов с разной продолжительностью течения БА.....	143
Приложение В. Результаты описательной статистики и расчета критерия Краскела-Уоллиса с апостериорным сравнением (Dunn test) гемодинамических показателей контрольной группы и пациентов с разным фенотипом БА.....	150
Приложение Г. Результаты описательной статистики и расчета критерия Краскела-Уоллиса с апостериорным сравнением (Dunn test) гемодинамических показателей контрольной группы и пациентов с разной тяжестью БА.....	157
Приложение Д. Результаты описательной статистики и расчета критерия Краскела-Уоллиса с апостериорным сравнением (Dunn test) гемодинамических показателей контрольной группы и пациентов с разной частотой обострения БА.....	164

Приложение Е. Результаты описательной статистики гемодинамических показателей контрольной группы и пациентов с разным уровнем контроля БА	171
Приложение Ж. Результаты расчета критерия Краскела-Уоллиса и матрица данных апостериорных сравнений (Dunn test) гемодинамических показателей контрольной группы и пациентов с разным уровнем контроля БА.....	176

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

За последние годы итоги всевозможных изысканий демонстрируют главную функцию эндотелия в регулировании гомеостаза сосудов. Было представлено, что эндотелиальная дисфункция (ЭД) обладает огромным значением на возникновение заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССЗ), вдобавок участвует в генезе артериальной гипертензии (АГ) [57].

В настоящее время наличие признаков дисфункции эндотелия считается наиболее важным маркером сердечно-сосудистых заболеваний до проявления признаков по данным ультразвукового и ангиографического исследования [113]. В качестве одного из маркеров развития эндотелиальной дисфункции, помимо того, что он является потенциальным предиктором риска сердечно-сосудистых заболеваний, включая гипертонию и ее осложнения, некоторые исследователи считают асимметричный диметиларгинин (ADMA)[133].

Асимметричный диметиларгинин (ADMA) является эндогенным конкурентным ингибитором эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) и в настоящее время считается общепринятым маркером эндотелиальной дисфункции. Исследования в пробирке показали, что асимметричный диметиларгинин подавляет эндотелиально-зависимое артериальное расслабление, увеличивает уровень параметров, характеризующих интенсивность оксидативного стресса в эндотелии, в том числе, синтез супероксидного анион-радикала клетками эндотелия. Вышеуказанные биомеханизмы активируются при возрастании уровня асимметричного диметиларгинина. Вследствие этого развиваются разные изменения в работе сердечно-сосудистой системы, что привело к рассмотрению уровня ADMA как критерия и фактора риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [103].

Представляется многообещающим сравнить показатели нарушений гемодинамики и уровня асимметричного диметиларгинина у больных

бронхиальной астмой. Стоит отметить, что на данный момент достаточно работ, направленных на изучение особенностей микроциркуляции, структурного и функционального состояния сосудов у пациентов с АГ по сравнению со здоровыми. Однако, в доступной литературе практически отсутствуют результаты работ о едином исследовании жесткости сосудистой стенки сосудов мышечного и эластического типа и особенностях воздействия специфического эндогенного ингибитора синтазы оксида азота (ADMA) на ремоделирование сосудов микроциркуляторного ложа у больных неконтролируемой и контролируемой БА [47].

Продемонстрировано важное прогностическое и клиническое значение определения концентрации ADMA, сосудистой эластичности и состояния микроциркуляторного русла, поскольку прогрессирование эндотелиальной дисфункции, увеличение жесткости сосудов и разрежение микроваскуляризации являются основными патологическими состояниями при артериальной гипертензии, что приводит к недостаточной перфузии органов-мишеней, и, как следствие, к их фатальному поражению.

На сегодняшний день взаимосвязь между этими процессами изучена недостаточно. Таким образом, проблема патогенеза сосудистых изменений у больных БА и роль биохимических маркеров в этих процессах остаются не до конца изученными и важными для современной пульмонологии.

Степень разработанности темы исследования

Работ, посвященных исследованию эндотелиальной дисфункции у больных БА достаточно много. Но они до настоящего времени не раскрывают выраженности изменений при БА, данные мало изучены и противоречивы. Новый этап исследования БА характеризуется обнаружением чувствительных и специфических биомаркёров, которые позволят улучшить диагностику на раннем этапе осложнений болезни и, следовательно, повысить качество медицинской

помощи. По всей видимости, изменения параметров гемодинамики и будут являться ранними признаками эндотелиальной дисфункции.

Цель исследования

Провести комплексную оценку эндотелиальной дисфункции в зависимости от клинической характеристики бронхиальной астмы с использованием компрессионной осциллометрии и определением уровня асимметричного диметиларгинина у больных бронхиальной астмой.

Задачи исследования

1. Оценить уровень асимметричного диметиларгинина в крови у больных бронхиальной астмой.
2. Изучить особенности гемодинамики у больных бронхиальной астмой с применением компрессионной осциллометрии.
3. Провести сравнительный анализ показателей компрессионной осциллометрии, характеризующих сердечную деятельность, и уровня асимметричного диметиларгинина у больных бронхиальной астмой.
4. Провести сравнительный анализ показателей компрессионной осциллометрии, характеризующих гемодинамику, и уровень асимметричного диметиларгинина у больных бронхиальной астмой.

Научная новизна

Была проведена комплексная оценка состояния сосудов в сочетании с определением уровня асимметричного диметиларгинина как маркера дисфункции эндотелия.

Выявлены достоверные различия в уровне содержания ADMA у пациентов с контролируемой и неконтролируемой БА.

Выявлено достоверное повышение уровня ADMA, изменение показателей микроциркуляции у пациентов с неконтролируемой БА, с ожирением, с

продолжительностью заболевания более 10 лет, с тяжелой степенью течения, имеющей обострение 3 и 4 раза в год.

Теоретическая значимость работы

Полученные результаты расширяют представление о роли АДМА, как о важном маркере дисфункции эндотелия у больных бронхиальной астмой, и, следовательно, возникновения риска сердечно-сосудистых катастроф.

Имеется необходимость продолжать исследования роли АДМА, как маркера эндотелиальной дисфункции у больных бронхиальной астмой. Подобные исследования должны быть не только в клинической практике, но и проводиться экспериментально.

Мониторинг гемодинамических нарушений с помощью компрессионной осциллометрии – важный ориентир, при применении которого вместе с терапией приводит к улучшению клинического течения.

Практическая значимость

Результаты этой работы позволяют расширить представления о течении БА. В исследовании показана важность контроля уровня АДМА у больных с БА, особенно при неконтролируемом течении. Определение концентрации АДМА, жесткости сосудов и состояния микроциркуляции, несет прогностическое и клиническое значение, поскольку ухудшение ЭД, повышение жесткости сосудов, а также структурное и функциональное изменение сосудов микроциркуляторного русла являются основными нарушениями, ведущими к недостаточной перфузии органов мишеней и, как результат, к ухудшению контроля БА.

Методология и методы исследования

Исследование проводилось в 2 этапа.

В исследование было включено 86 пациентов, которые проходили стационарное лечение в отделениях пульмонологии и профпатологии

Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Областная клиническая больница» по поводу бронхиальной астмы.

На 1-м этапе всем пациентам с бронхиальной астмой, а также добровольцам контрольной группы после подписания информированного согласия, было проведено общеклиническое изучение, которое включало: жалобы, анамнез болезни, объективные данные, учет данных дополнительного обследования, проводимых в условиях терапевтического стационара, АСТ- тест.

На втором этапе всем пациентам была выполнена компрессионная осциллометрия с помощью прибора АПКО-8-РИЦ-М. Этот метод базируется на регистрации изменения объема главного сосуда под влиянием возрастающего давления в манжете и тока крови и дает возможность в течение 30-60 секунд неинвазивным способом определить 18 гемодинамических характеристик. Следующим этапом было лабораторное обследование. У всех пациентов, включенных в исследование, концентрацию АДМА в плазме крови определяли с помощью иммуноферментного анализа на анализаторе XpressELISAKit(Германия), Кат.№ 7860. У пациентов брали венозную кровь утром натощак для определения АДМА. Подготовка и хранение сыворотки выполнялись в соответствии с инструкциями к набору реагентов. После центрифугирования, сыворотку крови замораживали и хранили при температуре минус 18 градусов.

Статистический анализ собранных нами данных заключался в расчете основных статистических показателей описательной статистики. С целью выбора наиболее подходящего количественного показателя для характеристики нашей выборки проведен анализ данных на соответствие условиям нормального распределения (расчет критерия Шапиро-Уилка) и в большинстве случаев анализируемые данные имели распределение отличное от нормального (Гаусса).

Для статистического анализа применен пакет прикладных программ Statistica® 10.0 (StatSoft® Corp., Tulsa, OK, USA) и электронная таблица Microsoft® Office® Excel® 2007 (MicrosoftCorp., Redmond, WA, USA).

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Для пациентов с БА характерна более высокая концентрация АДМА в плазме крови по сравнению с группой контроля. Ряд показателей бронхиальной астмы увеличивает концентрацию АДМА в плазме крови пациентов, а именно: продолжительность заболевания более 10 лет, ожирение, тяжелая степень течения, неконтролируемая БА, а также, имеющая обострение 3, 4 и более раз в год.

2. Среди пациентов с БА преобладают лица с гипокинетическим типом кровообращения, на втором месте с нормокинетическим и в последнюю очередь с гиперкинетическим типом. В контрольной группе больше всего людей с гиперкинетическим и нормокинетическим типом кровообращения. В меньшей степени с гипокинетическим.

3. При увеличении концентрации АДМА в плазме крови происходит увеличение уровней САД, Ср. АД и АДп., но снижение СВ (МО), СИ, УО у пациентов с БА и напротив в контроле данной взаимосвязи не установлено.

4. Сосудистые показатели имеют разный уровень в зависимости от тяжести течения БА, а именно наименьший диаметр плечевой артерии установлен у пациентов с тяжелым течением БА, как относительно здоровых людей контрольной группы, так и в сравнении с пациентами со средней тяжестью БА и легким течением БА. Податливость плечевой артерии у пациентов с тяжелым течением БА статистически достоверно ниже, но только в сравнении с показателем, установленным у здоровых людей в группе контроля.

При росте концентрации АДМА у изучаемых групп пациентов происходит снижение уровней Дарт, Парт и ПСС и увеличение значений СПВ и ОСПС.

Внедрение результатов исследования

Результаты работы внедрены в лечебно-диагностический процесс отделения пульмонологии Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Областная клиническая больница», терапевтического отделения Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Городская

клиническая больница № 5, в учебный процесс кафедры факультетской терапии имени профессора В.Я. Гармаша, кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

Апробация работы

Основные положения диссертации изложены на VIII Международном молодежном медицинском конгрессе «Санкт-Петербургские научные чтения-2019» (Санкт-Петербург, 2019), международной научно-практической конференции (Баку, Азербайджан, 2019), конференции молодых ученых РязГМУ (Рязань, 2019), постерный доклад на ERS International Congress 2020 (Австрия), ERS International Congress 2021 (Испания), 82-й (LXXXII) Ежегодной итоговой научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины» (Рязань, 2021), международной научно-практической конференции «академия внутренней медицины: новейшие достижения» (Узбекистан, Самарканд, 2021), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Избранные вопросы внутренних болезней» (Рязань, 2021), межкафедральной апробации (25.02.2022).

Степень достоверности результатов

Подлинность и аргументированность результатов исследования основывается на углубленном изучении литературы согласно проблеме диссертации, достаточном объеме исследуемой выборки, жестком соблюдении методик и детальной обработке полученных данных с использованием новейших методов статистики для обработки данных. Первичная документация исследования подтверждена экспертной оценкой.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 182 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты и их

обсуждение, выводы, практические рекомендации и список литературы. Список литературы содержит 202 источников, из них 85 отечественных и 117 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 36 рисунками, 13 таблицами, 7 приложениями.

Личный вклад автора

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии в разработке дизайна исследования и его реализации. Автор лично проанализировала и систематизировала отечественные и зарубежные публикации по теме исследовательской работы, выполнила набор клинического материала, статистическую обработку полученных данных, подготовила и опубликовала статьи по теме диссертации.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 14 научных трудов, из которых 4 научные статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки России для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 2 из них – в журналах, индексируемых в международных цитатно-аналитических базах данных Scopus и Web of science.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современные представления о бронхиальной астме

Несмотря на все усилия, частота патологии дыхательной системы в мире неуклонно увеличивается. Результаты эпидемиологических исследований предполагают, что заболеваемость хроническими респираторными болезнями часто превосходят данные статистического анализа. В настоящий момент среди заболеваний, которые приводят к инвалидности и смертности, в первую очередь, это бронхолёгочная патология [132].

Поэтому, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) отдает приоритет респираторным заболеваниям, а также раку и заболеваниям сердечно-сосудистой системы.

Встречаемость заболевания бронхиальной астмой среди других проблем дыхательной системы находится на втором месте после хронической обструктивной болезни лёгких. Это характеризует её значимое место среди доминирующих проблем мирового здравоохранения.

Люди разного возраста и национальности болеют бронхиальной астмой. Общее количество больных, этим тяжёлым респираторным заболеванием, приводящее к инвалидности, достигает до 300 миллионов человек. Благодаря применению стандартизированных методов при оценке распространённости бронхиальной астмы было обнаружено, что её признанность в многочисленных странах колеблется в пределах от 1 до 18% (рисунок 1.1) [79,188].

Эпидемиологические проведенные исследования демонстрируют, что почти во всех государствах в настоящее время отмечается увеличение заболеваемости бронхиальной астмой, в других странах рост был и ранее, а сейчас данная направленность стабилизировалась [173].

Например, в Северной Америке приблизительно у 10% населения отмечается бронхиальная астма [31], а в Штатах – у каждого пятого подростка и у каждого восьмого взрослого гражданина государства.

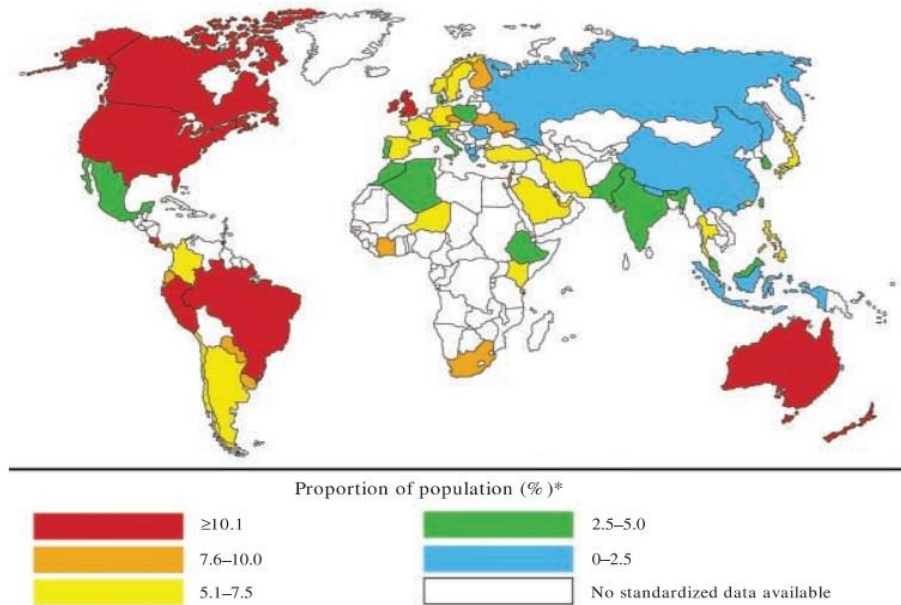


Рисунок 1.1 – Распространённость бронхиальной астмы (по: Masoli M. et al.)

Наиболее значительная заболеваемость бронхиальной астмой регистрируется в государствах, таких как Соединенные Штаты, Канада, Австралия, также Англия, но наиболее значительный показатель смертности от бронхиальной астмы прослеживается в государствах СНГ, Китайской Народной Республике и России (Рисунок 1.2).

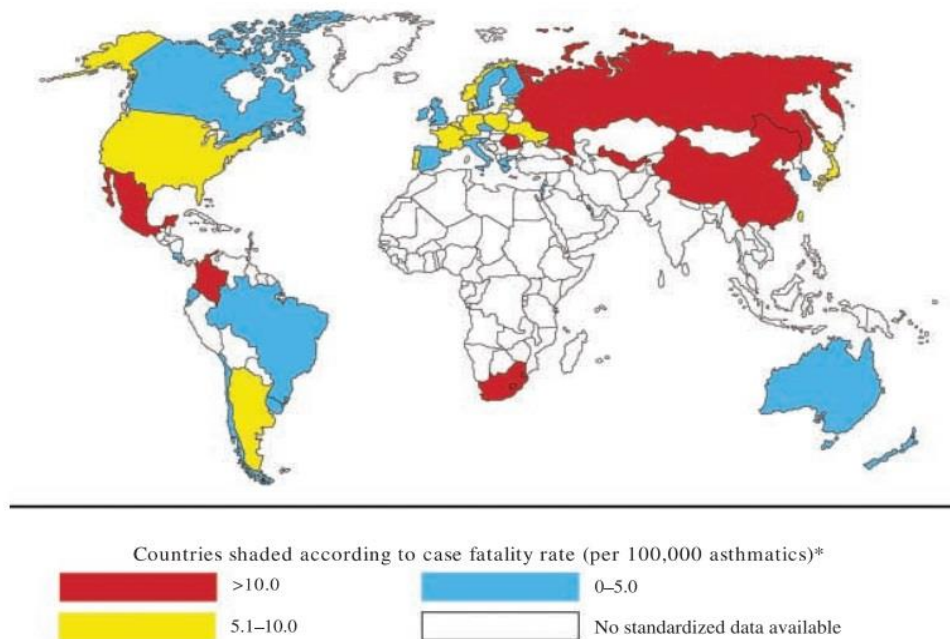


Рисунок 1.2 – Смертность от бронхиальной астмы (по: Masoli M. et al.)

Высочайшие критерии распространённости бронхиальной астмы выделяются по результатам стандартизированных эпидемиологических исследований, тогда как в государствах, где нет таких исследований, вопрос о бронхиальной астме не выглядит такой актуальной [79].

В Российской Федерации, частота выявленных при эпидемиологических исследованиях симптомов бронхиальной астмы в 1,5-6 больше диагностированного заболевания, что свидетельствует о недостаточной диагностике данного заболевания.

Кроме того, эпидемиологическое исследование, которое было проведено в начале 2000-х годов в Свердловске, показало, что заболеваемость БА, полученная с помощью эпидемиологических подходов, увеличилась в четыре раза, по сравнению с номенклатурными данными. На долю заболеваемости бронхиальной астмой в Российской Федерации по некоторым эпидемиологическим данным, приходится 16%.

В 2012 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) связывает с бронхиальной астмой до двадцати пяти млн лет жизни с корректировкой на инвалидность (показатель DALY – Год жизни с поправкой на инвалидность), что анализирует общее «бремя» болезней и предполагает собой линейную сумму вероятных лет жизни, потерянных из-за несвоевременной смерти и инвалидности). Урон, который вызывает бронхиальная астма, составляет 0,9% от целого по всей планете, связанного с этим заболеванием [130,188].

В последнее время заболеваемость в России возросла в три раза, дойдя до 902,8 на 100 000 населения (2007 г.) в масштабе 98,7 на 100 000 человек (Чеченская Республика) до 1444,5 (Ярославль), что сопряжено с разным климатом, географией и социально-экономическими критериями [79].

Согласно данным Минздрава Российской Федерации, количество пациентов, страдающих бронхиальной астмой, каждый год увеличивается на 7%. Подобное повышение факультативно говорит о реальном росте заболеваемости, однако может говорить об усовершенствовании диагностики бронхиальной астмы, что прослеживается в нашем государстве по поводу реализации глобальной стратегии

выявления и лечения бронхиальной астмы на федеральном уровне. К примеру, в эпидемиологическом исследовании Е.К. Бельтюкова представлено, что усовершенствование диагностики связано с введением реестра пациентов с бронхиальной астмой в начале 2000-х годов, что в свою очередь привело к значительному повышению распространенности астмы, вершина которой пришелся на 2008 год [5].

Тем не менее, это исследование показало снижение распространенности астмы, сопровождающееся небольшим количеством первоначально диагностированных диагнозов. Это подтверждает тот факт, что ранее наблюдаемый рост заболеваемости был связан с улучшением качества диагностики БА, которое, согласно исследованию, вышло на плато в 2008 году.

Помимо увеличения заболеваемости в минувшие года, наблюдается «старение» БА. Огромное количество ситуаций бронхиальной астмы уже в последнее время отмечаются уже к 50 годам, также имеются эпизоды развития заболевания после 70 лет. Помимо этого, встречаемость бронхиальной астмы увеличивается в абсолютно всех возрастных группах. Данное заболевание, формирующееся у возрастных пациентов, характеризуется крайне негативным течением, зачастую приводящим к становлению осложнений и инвалидности. Практически три четверти пожилых пациентов с БА страдают, по крайней мере, одним сопутствующим хроническим заболеванием [200]. У возрастных пациентов часто диагностируется более выраженная обструкция дыхательных путей и меньшая обратимость, чем у более молодых пациентов, что затрудняет диагностику [157].

Также важно, что большинство пациентов в России сегодня болеют тяжелой степенью бронхиальной астмы, что приводит к высокой инвалидизации и социально-экономическому обременению. Таким образом, согласно сведениям общенационального изучения качества предоставления врачебной помощи лицам с бронхиальной астмой в России, 71% пациентов имеют тяжелое течение заболевания, хотя при этом подчеркивается, что более половины терапевтов преуменьшают тяжесть заболевания.

Поэтому можно подтвердить, что данное заболевание рассматривается всемирной медико-социальной трудностью, решение которой потребует мобилизации запасов экспериментального сообщества и органов министерства здравоохранения в целом мире.

В соответствии с нынешним определением, бронхиальная астма – это гетерогенное заболевание, предопределенное постоянным воспалением дыхательной системы, такими симптомами, как хрипы, одышка, заложенность грудной клетки и кашель, которые модифицируются по времени и степени тяжести и выражаются различной обструкцией респираторного тракта. Цель терапии- наблюдение за болезнью и ее длительный контроль с наименьшим допустимым объемом лекарств. Помимо этого, лечение обязано упростить переносимость терапии и сократить побочные реакции и финансовые затраты [132].

В первый раз слово «контроль», излагающий задачи терапии, показан в глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы 2006 г. (GlobalInitiativeforAsthma – GINA) и предполагал руководство за клиническими симптомами заболевания [79].

Установление контроля над астмой включает в себя два компонента: наблюдение «сегодня» – нет симптомов и необходимости в короткодействующих бронходилататорах, хорошие показатели функции внешнего дыхания, кроме того возможность пациента вести активный образ жизни. Второй – наблюдение «завтра», ориентированный на сокращение угрозы ухудшения, уменьшения функции легких также негативных аллергических реакций в перспективе.

Для успеха и сбережения контроля предложен повседневный длительный приём лекарств, действие которых направлено на сдерживание воспаления в слизистом слое респираторного тракта, что рассматривается основанием актуальной терапии бронхиальной астмы.

В соответствии с новыми рекомендациями «золотым стандартом» базисного лечения применяются гормональные средства ингаляционно (ИГКС) с β_2 -агонистами или применить монотерапию с ИГКС.

Прочие лекарственные вещества контроля БА – антагонисты лейкотриеновых рецепторов, кромоны, антихолинергические и анти-IgE препараты для лечения бронхиальной астмы на сегодняшний день имеют вспомогательное значение.

С учетом того, находится ли заболевание под контролем, GINA предлагает разделить бронхиальную астму как контролируемую, частично контролируемую и неконтролируемую (таблица 1.1) [132].

Успех контроля над заболеванием характеризуется значительными экономическими затратами на лечение пациентов. Одновременно способность улучшить контроль у данных пациентов может ощутимо уменьшить социально-экономическое давление и упорядочить затраты. Это заметно снижает процент инвалидности и смертности у больных с БА.

Таблица 1.1 – Классификация бронхиальной астмы по уровню контроля

За последние 4-е недели у пациента отмечались:	Уровень контроля		
	Хорошо контролируемая	Частично контролируемая	Неконтролируемая
Дневные симптомы чаще, чем 2 раза в неделю	Ничего из перечисленного	1-2 из перечисленного	3-4 из перечисленного
Ночные пробуждения из-за БА			
Потребность в препарате для купирования симптомов чаще, чем 2 раза в неделю			
Любое ограничение активности из-за БА			

Разделение пациентов, страдающих бронхиальной астмой, с точки зрения контроля над заболеванием значительно различается по странам [131]. Основную эпидемиологическую заинтересованность представляет распространенность астмы тяжелого течения, вышедшей из-под контроля, которая, в соответствии с проведенными исследованиями, достигает 18% в Западной Европе, 19% – в Соединенных Штатах Америки, 32% – в Центральной Европе [149,193].

Среди возрастного населения доля астмы, которая не поддается контролю доходит до 30% даже в благополучных европейских странах, что является серьезной проблемой. Не менее печально обстоятельство, то, что в когорте молодых больных неконтролируемая бронхиальная астма остаётся одной из причин смерти в цивилизованных государствах Европы [180].

Завышенные показатели предыдущих исследований вероятно значительно преуменьшены. Большое исследование SERENA, которое проводилось в Италии в 2010-2011 гг. и было направлено на обнаружение процента больных, не имеющих абсолютного контроля в медицинской практике, дает оценку доли неконтролируемой БА на уровне 51,3% [182].

По результатам многоцентрового изучения «НИКА» в РФ на долю пациентов с неконтролируемым течением приходится 42%, и только 23% больных имеют абсолютный контроль над заболеванием [3]. Стоит отметить, что и среди пациентов с лёгкой степенью заболевания только 39% пациентов достигают полного контроля. Кроме того, 42% пациентов с контролируемым течением заболевания были госпитализированы по поводу астмы или нуждались в выезде скорой помощи для купирования астматического статуса.

Итак, только 13% больных имеют полный контроль над астмой, в т.ч. контроль над симптомами и отсутствие приступов в течение одного года [3].

Вопреки обширному применению в имеющейся медицинской практике подобных продуктивных препаратов, таких, как ИГКС и антагонистов рецепторов лейкотриенов, в России у 10-20% больных обнаруживается тяжёлая степень астмы с признаками устойчивости к терапии. Устойчивость к ИГКС доходит до 20%, к β_2 -агонистам – до 15%, к антилейкотриеновым – 40%. Приблизительно 10% пациентов с тяжёлым течением астмы не отвечают на классическое лечение, включая высокие дозы ИГКС, а одному проценту больных требуется постоянная гормональная терапия [95].

Предпосылки резистентной к лечению бронхиальной астмы охватывают устойчивость эозинофильного воспаления, реализацию наследственной

отягощенности, ремоделирование бронхов, а также формирование резистентности к глюкокортикоидам [109,135].

Среди причин, по которой контроль не достигается полностью, – это клиническая и патогенетическая гетерогенность заболевания. В наши дни некоторые ученые полагают, что бронхиальная астма – это не отдельное заболевание, а «зонтик», связывающий серию заболеваний с похожей клинической картиной, различающуюся долей различных генетических и экологических факторов.

Неоднородность бронхиальной астмы проявляется в наличии различных фенотипов заболевания, некоторые из них можно обозначить в обычной практике врача [79,150]. Под совокупностью особенностей организма понимают видимые характеристики, предопределенные взаимодействием его генетического элемента также условий внешней среды [49]. Распределение фенотипов подразумевает: наличие группы пациентов, имеющих общую клиническую картину и/или биологические симптомы болезни. Из числа более распространенных фенотипов – аллергическая, неаллергическая, астма с поздним началом, бронхиальная астма с фиксированной обструкцией дыхательных путей и также бронхиальная астма с ожирением [150].

Помимо данных клинических проявлений, фенотип представляет значимость для назначения базисной терапии, так как больные с аллергической бронхиальной астмой прекрасно переносят лечение ингаляционными глюкокортикостероидами, а больные с неаллергической бронхиальной астмой не поддаются терапии ИГКС. Обнаружение фенотипических данных болезни – главный элемент при подборе подходящих способов диагностики также лечения у определенной группы больных, это и есть один из элементов индивидуализированной медицины.

Итак, задача фенотипирования пациентов – улучшить профилактику, диагностику также схему терапии [49].

Фенотип заболевания у больного основывается в результате связи генотипа и окружающих условий обитания. Вовлечение генетических признаков к

применению фенотипа бронхиальной астмы явилось причиной выделения генетических фенотипов заболевания. На сегодняшний день описано около 50 генов, которые, взаимодействуя, определяют фенотипические свойства бронхиальной астмы [26]. Было установлено, что несколько генов взаимодействуют друг с другом, повышая или понижая угрозу формирования болезни. Это говорит о значимости исследования воздействия генетических причин на формирование заболевания также их участия в патогенезе болезни, однако в данный период никак не получается применять в медицинской практике [26].

Фенотип определяется отличительными признаками картины заболевания, по этой причине в минувшие годы выделяли эндотипы бронхиальной астмы – подтипы болезни, изолирование которого базируется на установлении биомаркеров, патогистологии, генетических условий, также других характеристик физиологии лёгких [194].

Определение фенотипов также эндотипов бронхиальной астмы дает возможность преднамеренно классифицировать больных с целью эпидемиологических исследований, что приводит к наиболее конкретному уточнению распространённости, заболеваемости также летальности, и оценке ресурсов здравоохранения для лечения разных когорт пациентов [191].

Ожидается, что использование персонализированных медицинских подходов к подбору терапии бронхиальной астмы увеличит эффективность терапии, уменьшит экономические потери, связанные с заболеванием [191]. Каждому больному в дальнейшем можно будет вычислять его генетические показатели и биомаркеры, что в свою очередь будет способствовать улучшению диагностики и фармакотерапии бронхиальной астмы [164].

1.2. Этиология и механизмы, обуславливающие увеличение артериального давления у пациентов с бронхиальной астмой

Механизмы патогенеза развития артериальной гипертензии также ее нормализации у больных бронхиальной астмой не понятны. В литературе описывают различные предположения относительно механизма увеличения артериального давления при данной патологии. К примеру, одни исследователи увеличение артериального давления у пациентов, страдающих БА, оценивают как результат патологии метаболизма вазоактивных субстанций: адреналина, норадреналина, серотонина также МАО. Серотонин активизирует элементы холинергической системы. Это в свою очередь оказывает вазоконстрикторное действие. Показатель серотонина на начальных стадиях БА, как правило, увеличен. Вместе с бронхоконстрикторным эффектом он также оказывает слабое сосудосуживающее действие, в большей степени влияющее на венозное русло [25,85].

У пациентов с астмой может происходить активация симпато-адреналовой системы. Кроме того, во время приступа наблюдается усиление выведения норадреналина и адреналина, а затем их уровень повышается через 6-10 суток [68,73,74,85].

Биологическая роль гистамина реализуется через влияние на H-рецепторы. Посредством H-1 рецепторов гистамин запускает сокращение мышечной системы бронхов, кишечника. Приводит к повышению сосудистой проницаемости, также возбуждает хемотаксис эозинофилов и нейтрофилов, увеличивает формирование простагландинов, тромбоксана, лейкотриенов. Влияние на H2-рецепторы приводит к стимуляции секреции бронхиальных и желудочных желез. Кроме того активизирует противовоспалительное действие, повышает сдерживающее влияние Т-лимфоцитов. Блокирует опосредованный IgE выход медиаторов из тучных клеток и базофилов, в результате ингибирования передвижения эозинофилов. Влияние гистамина находится в зависимости от сосредоточения амина. При незначительном уровне формируются H1-зависимые реакции, при

значимых – H₂-зависимые. У пациентов, страдающих БА концентрация гистамина в крови увеличена, однако это не фактор бронхиальной гиперреактивности при БА. Между уровнем гистамина в периферических сосудах также показателем проходимости дыхательных путей низкая взаимосвязь. Существует связь между его накоплением в лизате клеток бронхоальвеолярного лаважа и показателем объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁).

Большая часть гистамина в плазме находится при тяжелом течении бронхиальной астмы. Гистамин- значительный регулятор кровоснабжения на периферии, что в общей массе приводит к понижению артериального давления в следствие расширения мельчайших сосудов.

Пограничная артериальная гипертензия, тем более при синдроме вегетососудистой дистонии, которая отличается ослаблением вазодилатирующего ответа на гистамин (при интракутанном введении) или же увеличением парадоксального констрикторного ответа, которая характеризуется сокращением ударного объема, минутного объема и сердечного индекса, увеличением ОПСС, в то время как в целом гистамин владеет положительным инотропным также хронотропным действиями [68].

В.Ф. Жданов во время изучения уровня гистамина в крови артерий и вен у больных, страдающих БА при катетеризации камер сердца, различия среди когорт с нормальным и повышенным артериальным давлением не найдено [24].

Разные ученые предполагают, что увеличение системного артериального давления при бронхиальной астме связано с формированием гипоксии и гипоксемии. Эти преобразования основаны на бронхоспазме, сопровождающимся повышенным сопротивлением потоку воздуха через трахеобронхиальное дерево, увеличением остаточного объема легких, также сдавлением альвеол. Итог – альвеолярная гипоксия, сокращение площади дыхательной поверхности, снижение давления кислорода в крови и развитие гипоксии. Так же гипертензия малого круга кровообращения приводит к нарушению оксигенации в легких, увеличивает гипоксемию. При этом на фоне общего дефицита кислорода наблюдается значительное уменьшение пульсового наполнения кровью головного мозга. В итоге

церебральной кислородной недостаточности происходит нарушение трофики сосудодвигательных центров, отягощение бескислородного окисления в системе нервных окончаний [68].

Увеличение системного артериального давления у пациентов с БА, по сведениям А.С. Сметнева, Т.А. Федорова одна из самых эффективных реакций, направленных на повышение перфузии и устранение кислородной, а также метаболической недостаточности жизненно важных функций организма. Другие авторы выделяют значение гиперкапнии [68].

Было обнаружено, что гипоксическая гипоксия запускает спазм артериол почек, уменьшает почечный кровоток также фильтрацию в клубочках. Прогрессирующая ишемия почек - основная причиной усиления ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Получающийся в результате ангиотензин-2 считается наиболее эффективным возбуждающим средством с двумя основными эффектами-сужением сосудов и повышенной секрецией альдостерона. Определяется возбуждение ренин-ангиотензин-альдостеронового механизма у больных бронхиальной астмой. Повышенная динамичность ангиотензинпревращающего фермента, эквивалента ферменту кининазы-2, приводит к интенсивному распаду брадикинина, который в свою очередь предназначен для расширения сосудов. Данный результат наиболее выражен у больных БА и ЭАГ. Увеличение функции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) допустимо как при прямом влиянии недостаточности кислорода на почки, также и косвенно посредством возбуждения симпатoadреналовой системы. В.С. Задионченко сообщает о том, что присутствие бронхиальной обструкции сопряженной с гипертензией уже на начальных этапах прослеживается повышение работы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, также ее тканевые элементы [68].

При недостатке кислорода в крови повышается биосинтез NO, он, в свою очередь, считается маркером воспаления и также запускает бронхозащитное действие. NO- физиологическое сосудорасширяющее средство, действует на

гладкомышечные клетки кровеносных сосудов, тем самым понижая артериальное давление. У больных с САГ, нарушалась NO-зависимая вазодилатация [68].

Помимо выяснения роли различных нейрогуморальных веществ, внимание уделяется исследованию различных нарушений гемодинамики.

При исследовании центральной гемодинамики у больных бронхиальной астмой установлено, что главной причиной увеличения АД служит возрастание сопротивления сосуда при слабо сниженном СИ. С.Г. Ерамян и соавт. [24] благодаря итогам радиокардиографических исследований у пациентов, страдающих бронхиальной астмой пришли к заключению, что ЭАГ определена не только увеличением периферического сосудистого сопротивления, а также повышением минутного объема [68].

В.А. Бобров, С.Н. Поливода полагают, своего рода увеличение артериального давления в системном кровотоке, по-видимому, во многом связано со значимым возрастанием единого периферического сопротивления в совокупности с диастолической дисфункцией, гетерогенной гипертрофией левого желудочка с уменьшением удельного индекса и сердечного индекса [6]. В обстоятельствах легочной гипертензии также гипоксии тканей сердце располагается во весьма опасных условиях. С одной стороны, тканевая гипоксия способна инициировать компенсаторную гиперфункцию сердца, но повышение противодействия легочных сосудов формирует барьер с целью изгнания крови из правого желудочка, что и потребует увеличения энергозатрат. С другой стороны, эта гипоксия приводит к нехватке энергообеспечения миокарда в ситуации его гиперфункции. Расширение правых отделов сердца при длительной легочной гипертензии по результатам доплерографии исследована Н.Р. Палеевым и Ф.Х. Мамедовым [54]. В тот же период Н.Р. Палеев и соавт. установили, что непрерывное кислородное голодание предотвращает гипертрофию миокарда и также является основой его дегенеративных изменений. У пациентов с БА и АГ наблюдается увеличение фракции опорожнения левого предсердия, что свидетельствует о более выраженной диастолической дисфункции, кроме того, гипертрофии левого желудочка.

В.Ф. Жданов считает, что несостоятельность миокарда во время систолы при АГ в совокупности с БА может ухудшаться сбоем кислотно-щелочного состояния, электролитным дисбалансом, нарушением микроциркуляции вследствие сопутствующего эритроцитоза, инфекционных аллергенов также токсическим эффектом для миокарда, оказывающим вредное влияние на сердце бронходилататоров. Нарастающее нарушение деятельности правой и левой половины сердца при сопутствующей патологии ухудшает клинику и исход. Это в свое время влечет за собой развитие сердечно-легочной проблемы [23,24].

К.Ф. Селиванова и соавт., исследуя гемодинамику у пациентов, страдающих бронхиальной астмой, обнаружили, что на гемодинамические показатели у пациентов, страдающих БА, воздействуют следующие условия: длительность и тяжесть заболевания, частота обострений, вдобавок выраженность изменений органов бронхолегочной системы. Преобразование центрального кровообращения по гиперкинетическому типу отмечалась при легкой степени тяжести и на начальных этапах болезни. Вентиляционная недостаточность по обструктивному типу, которая возникает и влечет за собой понижение содержания кислорода в крови и в целом организме. В свою очередь включаются целые комплексы механизмов сердечно-сосудистой системы, ведущих к повышению минутного объема крови.

Как правило, усиление выраженности симптомов болезни возникают нарушения в органах легких: эмфизема и замещение легочной ткани соединительной, изменения сосудистого компонента легких, усиление недостаточности вентиляции. При условии усиления общей периферической устойчивости к гипоксии, чрезмерное содержание в крови пациента биологически активных веществ ведет к заметному ухудшению сократимости сердечной мышцы [68].

Н.В. Пархоменко сообщает о превращениях корреляционных взаимосвязей главных характеристик кардио-респираторной системы у лиц, страдающих бронхиальной астмой с разным уровнем контроля данного заболевания.

Помимо этого, невозможно не принимать во внимание то, что присутствие ЭАГ в отсутствии той или иной патологии дыхательной системы может иметь нарушения проходимости бронхиального дерева, нарушения по рестриктивному типу, уменьшение процесса диффузии легких, снижение кислорода в крови.

Абсолютный интерес подразумевает изучение состояния регионарного кровообращения, в частности, мозгового кровотока кроме того микроциркуляцию в малом круге кровообращения также их вероятной связи с патогенезом АГ в сочетании с гиперреактивностью. Наличие измерений систолического давления в легочной артерии (СДЛА) у пациентов с бронхиальной астмой, обнаруживается, то, что колебания возникновения у них системной АГ возрастает с повышением легочной гипертензии [68].

Наряду с этим, Е.С. Брусиловский с соавт., а также А.А. Семенов, Л.Я. Альперин не определили связи между увеличением давления в малом круге кровообращения и возрастанием системного АД.

В.А. Бобров, С.Н. Поливода отмечают, что у лиц, страдающих бронхиальной астмой и системной гипертензией, отмечены значимые изменения как центральной, так и регионарной микроциркуляции. У данной группы имеется снижение пульсового давления в структурах мозга [6].

В.В. Сучков экспериментально при центрогенной гипертензии обнаружил, что среди уровней мозгового кровообращения также степени оксигенации ткани головного мозга и величины системного давления имеется двусторонняя взаимозависимость [68].

В.А. Бобров и С.Н. Поливода, исследовав кровоснабжение мозга, выявили, что у лиц, страдающих БА и АГ, отмечается уменьшение кровоснабжения структур мозга [68].

На значимую периферическую неустойчивость, вызванную подавлением β -адренергических рецепторов также чередование α -адренергических рецепторов у больных с бронхиальной астмой, свидетельствуют многочисленные ученые.

Интересно отметить лекарственные формы гипертензии у больных, которые долгое время получают гормональные средства и симпатомиметики. Существуют

разные взгляды о влиянии приема больными БА системных гормональных средств на формирование САГ. Считается, что эти лекарства не играют значимой роли в генезе САГ, длительная терапия системными глюкокортикостероидами не имеет побочных реакций, а неоспоримых результатов относительно повышения частоты случаев гипертонии при лечении даже низкими дозами препаратов не выявлено [23,24].

Длительная терапия системными гормональными средствами у лиц, страдающих БА также в сочетании с АГ ведет не только к бронхорасширяющему, но и к гипотензивному эффекту в результате снижения секреции эстрадиола, увеличения прогестерона также возобновления взаимосвязи в системе гипофиз-кора- надпочечники. Согласно сведениям других ученых, увеличение АД может появиться и в период гормонального лечения, также и после ее отмены [68].

Различные ученые в патогенезе артериальной гипертонии, возникающей в результате БА, доказывают значимость гипоталамо-гипофизарно-гонадного механизма. О.М. Андрющенко, В.И. Серебрякова акцентируют снижение андрогенной функции половых желез в отсутствии перемен в биосинтезе прогестерона, то, что ухудшает клинику бронхиальной астмы и ведет к нормализации давления на значимых показателях. Создатели обнаружили изменения в гипоталамо-гипофизарно-гонадной системе, они, в свою очередь, доказывают роль нереспираторной, нейрогуморальной функции дыхательной системы в патогенезе гипертонии у лиц, страдающих бронхиальной астмой. Похожие сведения сообщили Г.Б. Федосеева, В.И. Трофимова, Н.Н. Прибывалова [68].

Простагландины представляют важную значимость в регуляции сосудистого тонуса и бронхов. Повышение уровня бронхоспазма ПГЕ₂-альфа отмечается при БА и увеличивается при ухудшении. ПГЕ₁ первостепенно приводит к расширению легочных капилляров. Легкие, инактивируют простагландины, являясь важным органом. Можно предположить, что при патологии эта способность изменяется. Это влечет за собой нарушение координации сосудосуживающего и сосудорасширяющего действия. Есть

отдельные исследования, отражающие увеличение концентрации ПГЕ2-альфа, а также уменьшения ПГЕ в приступный период с совместным повышением артериального давления. У лиц, страдающих стабильной артериальной гипертензией не отмечается реакция ПГ на бронхоспазм [68]. Это говорит, что артериальная гипертензия у этой группы больных уже сложилась.

Следовательно, состояние нереспираторной функции легких, которая нарушается при БА, имеет немаловажное воздействие на гемодинамику в целом.

Таким образом, несмотря на многостороннее исследование механизма увеличения АД при БА, остается большое количество невыясненных и дискуссионных вопросов в данной проблеме.

1.3. Эндотелий сосудистой стенки. Особенности строения и функционирования

Поскольку кровеносная система служит первостепенной эффекторной организацией, реализующей приспособление организма к условиям внешней и внутренней среды [10,66,197], вопрос реактивности сосудов в юном возрасте заслуживает пристального интереса [83,84]. Осознание процессов, которые гарантируют реактивность сосудов, существенно расширилось за минувшие два десятилетия, что в свою очередь было связано со значением роли сосудистого эндотелия в регуляции тонуса сосудов и приспособительных реакциях сердечно-сосудистой системы [37,198].

Артериальная стенка создана из: интимы (внутренняя эндотелиальная прослойка, которая находится на базальной мембране), меди (средняя гладкомышечная прослойка) и адвентиции (наружная прослойка, которая включает мелкие кровеносные капилляры и нервные окончания) [83].

Эндотелий – это не только внутренний монослой клеток стенки сосуда, а также активная система, которая обладает значительной секреторной и метаболической активностью.

Она регулирует ряд функций: хемотаксические также восстановительные (защитная функция), гемостаз и местное воспаление, модулирует тонус сосудов и сохраняет их анатомическую структуру; требующую для гомеостаза сосудов [145]. Если функции эндотелия сохранены, имеется дисбаланс среди пролиферативных и антипролиферативных условий, которые расслабляются также уменьшаются, среди анти- и прокоагулянтными медиаторами или факторами роста и их ингибиторами; с преобладанием противовоспалительного, антикоагулянтного, антипролиферативного и сосудорасширяющего эффекта. Это предоставляет возможность четко воздействовать на стенку сосуда в зависимости от давления на сосудистую стенку и скорости кровообращения, потребностей участка ткани в метаболизме, который снабжается данным сосудом и т. д. [145].

1.4. Периоды формирования дисфункции эндотелия

В то же время, как пограничная система между кровью и тканями, эндотелий очень восприимчив к различным повреждениям и постоянно подвергается воздействию механических и гуморальных факторов.

Одним из первых фактором, который включает гидростатическую силу крови на эндотелий сосуда, касательное напряжение, возникающее вследствие давления тока крови в сосуде; второй – несоблюдение равновесия в системе нейрогуморальной регуляторной системы из-за патологии формирования также высвобождения единого строя вазоактивных элементов, основные из них описаны в таблице 1 [61].

Нарушение единства эндотелия также возникновение во внутреннем слое зон без эндотелиальной выстилки ведет к тому, что нейрогормоны непосредственно взаимодействуют с гладкомышечными клетками, вызывает их сокращение и формирование дисфункции эндотелия, значимость которой выражается в перемене свойств данных групп веществ (таблица 1.2).

Это означает, что вещества, которые когда-то были вазодилататорами при эндотелиальной дисфункции, не только теряют способность расслабляться, но даже могут вызывать сокращения.

Таблица 1.2 – Группы вазоактивных веществ, вырабатываемые эндотелием [64]

Группы вазоактивных веществ	Перечень основных представителей групп
Вазодилататоры	Адреномедулин, брадикинин, гистамин, натрий-уретический пептид С-типа, оксид азота (NO), простаглицлин, эндотелийзависимый фактор гиперполяризации
Вазоконстрикторы	Ангиотензин II, простаглицлин H2, супероксид-анион, тромбоксан A2, эндоперекиси, эндотелин
Модуляторы роста	Эндотелиальный фактор роста (ЭФР), гепариноподобный ингибитор роста, фактор роста фибробластов
Молекулы адгезии	Е-селектин (ELAM-1), внутриклеточная молекула адгезии 1 (ICAM-1), сосудисто-клеточная молекула адгезии 1 (VCAM-1)
Регуляторы гомеостаза и активаторы тромбоза	Фактор Виллебранда, тканевой активатор плазминогена, ингибитор тканевого активатора плазминогена, тромбомедулин, тканевой фактор

Следовательно, преобладающими ответами эндотелиальных клеток на общие раздражители являются сужение сосудов и пролиферация, возникающие в результате незаметной слабости и ухудшения возможности восполнить дилатацию эндотелия.

Так, в изучении TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction), которое организовывалось двойной слепой плацебо-терапией и в котором приняли участие 120 больных с установленной ИБС, наблюдалась парадоксальная вазоконстрикция, признак эндотелиальной дисфункции во время коронарной ангиографии (после приема ацетилхолина). Парадоксальное уменьшение просвета и нарушение NO-зависимой вазодилатации имеют важное для клиники значение в условиях интеллектуального и физического напряжения или холодового стресса [172].

Тем не менее, многие исследования эндотелий-зависимой сосудистой реактивности в основном проводились у людей возрастной категории, где результаты изменений сосудистой стенки наблюдаются уже в фазе клинических проявлений. Проблеме возникновения эндотелиальной дисфункции, характерной для подростков и молодых людей, опубликовано лишь несколько сообщений [60].

В то же время данные о характере эндотелиально-зависимых и эндотелиально-независимых артериальных сосудистых реакций, т. е. реакций, обнаруживающихся и регистрируемых у пациентов с БА в молодом трудоспособном возрасте, представляются значимыми для прогноза течения болезни также подбора тактики его фармакологической корректировки. В частности, не так давно произошедшие изучения наглядно выявили значимую и самостоятельную роль эндотелия также эндотелиальной дисфункции(ЭД) в формировании сердечно-сосудистых заболеваний. Существовало мнение, что функциональные расстройства, такие как эндотелиальные нарушения, являются основой жесткости крупных капилляров у больных с сердечно-сосудистыми проблемами и имеют все шансы быть обратимыми на начальном этапе диагностики.

Итак, Stéphane Laurent et al. (2001), была найдена прямолинейная взаимосвязь между жесткостью сосудов и смертностью от сердечно-сосудистых болезней в большой когорте больных с артериальной гипертензией, за которой наблюдали в течение 16 лет. При ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии (АГ) наблюдается уменьшение податливости и увеличение жесткости артериальных стенок, отмеченное R.G. Asmar et al. (1995), что ведет к увеличению скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) и считается показателем субклинического коронарного атеросклероза. В настоящий период считается оптимальным использовать этот критерий (увеличение СРПВ) как самостоятельный фактор риска сердечно-сосудистых проблем, обнаружение которых немаловажно на первоначальных стадиях формирования болезни либо при бессимптомном ее течении [87,90].

В последние года накоплено достаточно данных, чтобы указать значимость определения жесткости стенки артерии как признака, давшего характеристику сосудистому ремоделированию [112,127]. Увеличение жесткости стенки главных артерий также проявление отраженной пульсовой волны считаются не только лишь характеризующими патофизиологическими условиями, но также предсказывают развитие изолированной систолической гипертензии на фоне увеличения пульсового давления [27,48,176].

Вне сомнения, возрастные особенности стенки артерий связаны с повышением частоты многих сердечно-сосудистых катастроф. Развитие эндотелиальной дисфункции до конца не выяснено в результате воздействия жесткости артериальной стенки. В единичных популяциях жесткость сосудов считается самостоятельным предиктором сердечно-сосудистых катастроф. По этой причине особую роль отвели исследованию условий, которые являются основой жесткости сосудов.

В частности, особый интерес подразумевает связь между ригидностью артерий также факторами риска сердечно-сосудистых болезней: предгипертония, артериальная гипертензия у больных молодого возраста в отсутствии атеросклероза. Так, жесткость сосудистой стенки в наименьшей степени обуславливается структурными компонентами сосудистой стенки и давлением в сосуде, нежели эндотелий-зависимым условием NO, а также многофункциональной регуляцией симпатической нервной системы [80,81,156].

Тем не менее, анализ артериальной жесткости у больных с БА способен быть вспомогательным фактором риска, так как подразумевает трудозатратность и инвазивность множества оценочных методов, какие предназначены добавочной психоэмоциональной нагрузкой для тех людей, которые сосредоточены на себе и собственном здоровье и уверены, что длительность обследования непосредственно зависит от тяжести их болезни. В этом контексте разработка обычных, воссоздаваемых способов оценки артериальной жесткости в медицинской практике дает основную значимость [147].

Понимая, что изменения пульсовой волны у человека имеет 5% за десятилетие, вопрос является еще наиболее важным и потребует более восприимчивых способов диагностики в раннем периоде.

Многочисленные исследователи полагают то, что приобретение сведений о жесткости кровеносного сосуда также о состоянии эндотелия допустимо, если анализировать контур пульсовой волны с применением таких способов, как объемная компрессионная осциллография.

Итак, на основании проведенного анализа обзора литературы, можно сделать вывод, что особенности функциональных изменений сердечно-сосудистой системы у пациентов с БА изучены недостаточно.

В связи с этим мы решили изучить функциональные особенности ССС у больных с БА.

1.5. Роль асимметричного диметиларгинина в развитии эндотелиальной дисфункции

Итоги множественных проведенных анализов минувших десятилетий доказывают немаловажную значимость эндотелия сосудов в нормализации васкулярного равновесия. Было продемонстрировано, то, что дисфункция эндотелия (ЭД) дает значительное вложение в формирование сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), включая и воздействие на патогенез гипертонии [56,69,181]. На сегодняшний день присутствие проявлений ЭД является ранним маркёром ССЗ, которые предшествуют нахождению ультразвуковых и ангиографических симптомов болезни [14,113,136]. Один из маркёров формирования ЭД, дополнительно, вероятный предиктор риска сердечно-сосудистых заболеваний, а также артериальной гипертензии и её осложнений, некоторые исследователи отмечают подобный элемент, такой, как асимметричный диметиларгинин (ADMA) [40,103,111,151]. В данный момент приобретенная информация говорит о наличии прямой статистически значимой взаимосвязи между уровнем ADMA и разными клиническими симптомами

сердечно-сосудистых заболеваний [111,171]. Является результативным исследованием корреляции между проявлениями артериальной гипертензии, риском развития её осложнений также уровнем ADMA [57].

Принято считать, что эндотелий помогает гомеостазу между механизмами сужения и расширения сосудов, выделяет компоненты воспаления, гиперплазии кровеносных сосудов, принимает участие в изменении морфологии и в образовании тромбов [57,64,176].

Важным параметром характеристики структурного состояния эндотелия считается зависимое от эндотелия расширение сосудов, которое корректируется оксидом азота (NO). В этом случае, уменьшение параметра NO, выражающийся в виде нарушения расширения сосудов, считается фундаментальным патогенетическим аспектом образования ЭД и действует как один из первых предикторов гемодинамики [39,62,86,171,175]. Синтез оксида азота происходит в эндотелиальных клетках из L-аргинина и данный этап контролируется ферментом эндотелиальной NO-синтазой (eNOS). Установлено то, что процесс действия нескольких медиаторов способен инициировать повышение внутриклеточного кальция, что сформирует совокупность кальций–кальмодулин, который является кофактором, активирующим NO-синтазу [111,196]. Синтезирование оксида азота происходит при содействии нескольких кофакторов, таковых как никотинамидадениндинуклеотидфосфат, флавинадениндинуклеотид, флавиномононуклеотид, тетрагидробиоптерин, гем- и кальмодулин. Проходя в клетки гладкой мускулатуры, NO приводит к их расслаблению в результате возбуждения гуанилатциклазы, этим увеличивая уровень циклического гуанозинмонофосфата, косвенного влияния оксида азота [13,171]. Определено то, что некоторые элементы- аналоги L-аргинина, являются антагонистами синтеза NO. К ним причисляют асимметричный диметиларгинин, L-Nмонометиларгинин и L-нитроаргинина метилметакрилат [32,174]. Внутренние метиларгинины являются производными распада белков, содержащих аргинин [171]. Асимметричный диметиларгинин – внутренний конкурентноспособный замедлитель NOсинтазы эндотелия, вырабатывающийся в итоге гидролитического

расщепления белков, обогащенных в процессе митилирования элементами аргинина (в большей части из гистонов). В то же время введение в органические соединения метильной группы вместо атома водорода, такого фермента, как аргинин, ускоряется с поддержкой ферментного белка – протеин-аргинин N-метилтрансферазы (PAMT). Последний в свою очередь, ускоряет биосинтез асимметричного диметиларгинина, в таком случае протеин-аргинин N-метилтрансферазы II также PAMT VII опосредуют формирование симметричного диметиларгинина (SDMA). Он не имеет подавляющих свойств касательно NO-синтазы [185]. Микрофизиологическая насыщенность аргинином в крови является приблизительно 50 мкмоль/л (согласно различным сведениям, от 40 до 84 мкмоль/л), а насыщенность ADMA в крови приблизительно 1 мкмоль/л (от 0,4 до 1,3 мкмоль/л), уровень симметричного аргинина в крови — около 0,7 мкмоль/л (от 0,5 до 0,8 мкмоль/л) [57,111,121]. На сегодняшний период обнаружено несколько связей между уровнем асимметричного диметиларгинина и разными условиями формирования сердечно-сосудистых катастроф. Допускаемая значимость асимметричного диметиларгинина в ходе хронического заболевания сосудов также формировании патологий гемодинамики доказана эпидемиологически также экспериментально.

У грызунов, у которых на генном уровне отмечено повышение асимметричного диметиларгинина, имеется также выраженное увеличение системного сосудистого сопротивления и артериального давления (АД), в то время как низкая степень диметиларгинина отмечалась уменьшением данных характеристик и положительно действовала на сосудистый эндотелий [57,152, 154,159].

В работах F. Faraci et al. [129] показано, при введении асимметричного диметиларгинина в дозе 2 мкмоль/л в лизат мозга животных ведет к понижению уровня NO-синтазы на пятьдесят процентов. Подразумевается, что совокупность значительной концентрации асимметричного диметиларгинина с незначительной активностью биосинтеза также выделения оксида азота содействует формированию воспаления в стенке сосуда [106,161,186,187], окислирование

липидов, разрастание клеток гладкой мускулатуры, лизису клеток эндотелия [99], формированию радикалов, увеличению степени окислительного стресса, т. е. активирование механизмов, предыдущих формированию нарушений гемодинамики и устойчивому увеличению артериального давления. В опытах *in vitro* представлено то, что асимметричный диметиларгинин замедляет эндотелийзависимое расслабление артерий [103], увеличивает характеристики, которые определяют уровень окислительного напряжения в клетках эндотелия, особенно увеличивает биосинтез супероксида-аниона-радикала клетками эндотелия [57,111].

Отмеченные молекулярные процессы, которые активируются при увеличении уровня ADMA, определяют формирование разных патологий сердечно-сосудистой системы, приводящих к анализу степени асимметричного диметиларгинина как показатель также причину образования сердечно-сосудистых катастроф [47,57,103]. Было обнаружено, что увеличение уровня ADMA определяется при многих заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Доказано, при атеросклерозе артерий нижних конечностей уровень ADMA взаимосвязан с тяжестью течения болезни, характеризуемой пройденным расстоянием до начала признаков облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей [183].

В крупномасштабном научном анализе CARDIAC (Coronary Artery Risk Determination Investigating the Influence of ADMA Concentration) представлено, что уровень асимметричного диметиларгинина в плазме возрастает с повышением числа причин для формирования ИБС. В этом эксперименте доказано, что увеличение уровня диметиларгинина в плазме на 1 мкмоль/л удваивает риск формирования симптомов ишемической болезни сердца [88,100]. Значительный уровень асимметричного диметиларгинина в крови наблюдался у больных с гипертонией - у возрастных, так и у молодых [126,128,133]. В то же время P. Vallance et al. [88] было отмечено, что у лиц с хроническими заболеваниями почек АГ гораздо чаще формируется на фоне повышенного уровня асимметричного диметиларгинина, что доказано другими исследователями. L. Klima, et al.

[57,134,141,148], пытаясь объяснить взаимосвязь между маркерами оксидативного дистресса и переменами в строении стенки артерии у лиц, страдающих АГ, проводили оценку концентрации многих маркёров, включая ADMA, в жидкой части крови. Осмотрено 217 людей (114 женщин и 103 мужчины), в возрасте $45,5 \pm 16$ лет, некоторые из них были больные с АГ [147]. Были проанализированы такие показатели как, СПВ, также двухслойная структура с прилежащим к просвету сосуда гиперэхогенным и гипозэхогенным слоем сонных артерий и концентрация маркёров оксидативного дистресса – асимметричного и симметричного диметиларгинина. Выводы в результате многофакторного изучения таковы, что у лиц с гипертонией концентрация асимметричного диметиларгинина повышается с увеличением периферического пульсового давления ($p < 0,001$), уровень данного маркёра взаимосвязан с наибольшей толщиной двухслойной структуры с прилежащим к просвету сосуда гиперэхогенным и гипозэхогенным слоем ($p = 0,036$). У лиц с нормальным показателем давления обнаружена связь между концентрацией асимметричного диметиларгинина и показателем центрального пульсового давления ($p = 0,008$). Соответствие симметричного диметиларгинина к асимметричному установило корреляцию со скоростью фильтрации клубочков равно как у пациентов с гипертонией, так и у пациентов с нормальным давлением. Так же у нормотоников наблюдалась взаимосвязь между соотношением SDMA/ ADMA и концентрацией мочевой кислоты в плазме ($p = 0,046$) [57,160].

В. Inan et al. [138] исследовали тяжесть оксидативного стресса также концентрацию асимметричного диметиларгинина у больных со скрытой артериальной гипертонией, в свою очередь проведена оценка взаимосвязи АДМА с показателем артериального давления [57,105].

Провели обследование 50 человек со скрытой артериальной гипертонией и 48 лиц без сопутствующей патологии. Выявлено, что у лиц со скрытой гипертонией выше концентрация диметиларгинина, чем в группе контроля ($p < 0,001$), а также отмечалось повышение числового показателя оксидативного стресса ($p < 0,001$) при уменьшении данных, которые характеризуют

противоокислительный статус. Кроме того, была отмечена положительная взаимосвязь между показаниями систолического и диастолического давления и уровнем асимметричного диметиларгинина, числовым показателем оксидативного дистресса; выделена отрицательная взаимосвязь уровня асимметричного диметиларгинина со степенью противоокислительной защиты нашего организма. Методом линейной регрессии было обнаружено, что увеличение концентрации диметиларгинина представляет собой независимый фактор риска повышения показателей систолического и диастолического давления. Основываясь на результатах исследования, авторы пришли к выводу, что степень выраженности оксидативного стресса взаимосвязано с концентрацией асимметричного диметиларгинина. Все вышесказанное влияет на этиологию также патогенез маскированной артериальной гипертонии [17,57,114,138].

Y. Shiraishi, et al. [120] исследовали уровень некоторых маркёров, который вероятно взаимосвязан с формированием гипертонии в экстренных условиях. Исследователи изучили параметры во время землетрясения, которое произошло в марте 2011 г. в восточной части Японии. После завершения операции по оказанию помощи пострадавшим были оценены пробы крови 77 военных Японии. Полученные выводы указывали о возрастании концентрации диметиларгинина у лиц с повышенным давлением, чем у лиц с нормотензией [142]. Считается, что уровень асимметричного диметиларгинина в крови связан с возбуждением афферентных нервных путей, особенно у больных с хронической почечной недостаточностью и артериальной гипертонией, но этиология этой связи не найдена. Поэтому G. Grassi et al. [96] провели эксперимент, в котором изучали оценку возбудимости афферентной нервной системы, частоту сокращений сердечной мышцы, концентрацию асимметричного и симметричного диметиларгинина в плазме 14 пациентов с гипертонией, у которых было двустороннее нарушение целостности почек. Концентрацию асимметричного и симметричного диметиларгинина сравнивали с уровнем у пациентов группы контроля, принимавших полгода гипертензивное лечение. Показатели активности симпатического отдела нервной системы и гормонов надпочечников

взаимосвязаны с изменениями показателей диметиларгинина соответственно ($r = 0,62$, $p = 0,02$) и SDMA ($r = 0,72$, $p = 0,004$). В группе сравнения таких взаимосвязей не обнаружено [57].

Итак, полученные результаты показали о том, что у лиц с рефрактерной артериальной гипертонией перемена афферентной возбудимости после денервации почек соединены с одновременным изменением концентраций как асимметричного, так и симметричного диметиларгинина. По убеждению исследователей, приобретенные показатели подкрепляют теорию, что афферентные нервные пути имеют значимую функцию в переходе уровня маркёров при гипертонии [60,98,111].

До настоящего времени непонятно, есть ли корреляция между уровнем ADMA и присутствием положительного эффекта от лечения артериальной гипертонии или ADMA – это маркёр, характеризующий нормализацию самочувствия. Хотя эпидемические исследования обнаружили связь между концентрацией асимметричного и риском формирования многих сердечно-сосудистых катастроф, включая артериальную гипертонию, многие ученые полагают, что присутствие такой зависимости не рассматривается подтверждением этиологической функции ADMA в формировании болезней сердечно-сосудистой системы. Увеличение асимметричного диметиларгинина предполагает собой результат, но не первопричину становления сердечно-сосудистых катастроф [57,97,101,142].

Итак, полученные лабораторные показатели, доказывающие то, что интенсивность метаболитов, уничтожающих асимметричный диметиларгинин, благоприятствует уменьшению его в плазме, в результате это можно применять для устранения формирования эндотелиальной дисфункции [57,123,124,125,143,192]. Вероятность применения полученных итогов на практике должна быть доказана новыми данными исследований, целью которых является уменьшение концентрации диметиларгинина.

Изучая контакт асимметричного диметиларгинина с разными лекарствами, которые применяют в терапии сердечно-сосудистых заболеваний, включая

гипертензию, было отмечено, что определенные из них приводят к повышению образования оксида азота и улучшают функцию эндотелия у этой популяции пациентов. Таким образом, уменьшение уровня ADMA обнаружено при применении ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина, перорального приёма сахароснижающих препаратов [153]. В тоже время наблюдалось явное понижение уровня диметиларгинина— до 30% от исходного показателя, что считается явным влиянием на функцию сосудов [146]. Но все же алгоритм этого воздействия малоизучен. Несмотря на очевидное улучшение функции эндотелия, многие исследования не показали, что липидемические средства влияют на плазменные концентрации ADMA у пациентов [57,146].

Следовательно, ADMA является современной опасностью развития сердечно-сосудистых проблем у больных с БА или маркёром эндотелиальной дисфункции, а также ряда состояний и патологических процессов, протекающих с нарушением выработки NO. Вопреки клиническим также научным доказательствам связи между увеличением ADMA с формированием дисфункции эндотелия и опасности развития гипертензии, четкости в этиологии и патогенезе роли ADMA при данной патологии просит новых изучений [57].

Многие авторы согласны с тем, что для получения полного ответа на понятие, представляет собой ли ADMA- маркёр дисфункции эндотелия или является этиологией заболевания, необходимы исследования для доказательства причины и следствия взаимодействия сигнальных путей, связанных с асимметричным диметиларгинином и увеличением артериального давления. Считается, что значение ADMA в этиологии гипертензии продемонстрировано в результате планирования и мониторинга результативности нестандартизированной терапии для уменьшения концентрации ADMA [57].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Общая характеристика исследования

Проведено исследование с января 2019 года по декабрь 2020 года на кафедре факультетской терапии с курсом терапии ФДПО ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России и исполнено в соответствии с требованиями Хельсинской декларации Всемирной Медицинской Ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования» с поправками 2013 года. Национальный стандарт Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика – GoodClinicalPractice (GCP) ГОСТ Р 52379-2005». Одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России от 2019 года.

В исследование включено 86 пациентов, которые проходили стационарное лечение в отделениях пульмонологии и профпатологии Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Областная клиническая больница» по поводу бронхиальной астмы. Обследованные относились к европеоидной расе, постоянно находились на территории города Рязани и Рязанской области.

Все обследованные подписали добровольное информированное согласие. Были разделены на 2 группы: пациенты с диагнозом БА ($n = 44$), группа контроля, условно здоровые лица ($n = 42$). Группы соотнесены по возрасту и полу.

На 1-м этапе всем пациентам с бронхиальной астмой, а также добровольцам контрольной группы после подписания информированного согласия, было проведено общеклиническое обследование, которое включало: жалобы, анамнез болезни, объективные данные, данные дополнительных методов обследования, проводимых в условиях терапевтического стационара, АСТ- тест.

Критерии включения в исследование:

- возраст пациентов (мужчины и женщины) от 40 лет
- отсутствие хронических заболеваний и нормальный уровень АД
- информированное согласие на участие в исследовании
- установленный диагноз бронхиальная астма

Критерии исключения из исследования:

- симптоматическая АГ
- оперативное лечение на легких в анамнезе
- наличие вредных привычек: алкоголь, употребление наркотических веществ, курение
- заболевания бронхолегочной системы, отличающиеся от БА, или имеющие выраженные заболевания, воспалительного характера
- другие хроническая патология внутренних органов в фазе декомпенсации.

2.2. Исследование состояния гемодинамики методом объемной компрессионной осциллометрии

Всем пациентам была выполнена компрессионная осциллометрия с помощью прибора АПКО-8-РИЦ-М. Изучение гемодинамики методом объемной компрессионной осциллометрии проходило рано утром на голодный желудок, на второй день после госпитализации в больницу и до назначения медикаментов. Этот метод базируется на регистрации изменения объема главного сосуда под влиянием возрастающего давления в манжете и тока крови и дает возможность в течение 30-60 секунд неинвазивным способом определить 18 гемодинамических характеристик. В регистрационной карточке указаны все обследованные пациенты, которым вносились результаты осциллометрии, информация о стратификации риска и клиническое состояние больного.

Требования к условиям измерения в целом соответствуют стандартным требованиям к условиям регистрации для других методов измерения. Для измерения компрессии, на левое плечо обследуемого накладывается манжета, подключенная к измерительному блоку и входящая в комплект поставки АПКО-8-РИЦ-М. При этом особое внимание нужно уделить правильному выбору размера манжеты – по окружности плеча. Допускается перекрытие манжеты сверху рубашки. Центр манжеты должен быть на уровне 4-го межреберья, а середина приемной камеры - выше проекции плечевой артерии. Нижний край на

2,5 см выше локтевого сгиба. Положение руки обследуемого должно обеспечивать манжете расположение на уровне сердца. Рука должна лежать на твердой поверхности, спокойно и без напряжения. В дальнейшем регистрируются (по инструкции к применению) от 1 до 3 осциллограмм, с разницей между измерениями не менее 2 минут. При измерении с помощью программного обеспечения в течение 30-50 секунд интегрированный компрессор создает линейно возрастающее давление в диапазоне приблизительно от 0 до 300 мм рт.ст. (в соответствии от уровня артериального давления у конкретного пациента), затем в определенное время (также в зависимости от артериального давления пациента) компрессия автоматически прекращается. Важно, чтобы в течение всего периода измерения (30-60 секунд) пациент не делал резких движений и не разговаривал – возникающие при этом посторонние колебания, особенно в первые 10-15 секунд, могут исказить общий характер осциллографической кривой, поэтому результаты необходимо повторно замерять. Если врач сочтет необходимым провести серию измерений подряд на приборе АПКО, следует выдерживать 2-минутный интервал между измерениями (от конца одного до начала следующего) [2].

Результат компьютерной обработки, в которую входит математические и графические методы определения точек перегиба осциллографической кривой, выделяются следующие характеристики, условно объединенные в четыре группы:

- виды АД — систолическое (САД), диастолическое (ДАД), боковое (БАД), среднее (АДср), пульсовое (ПАД — разница между САД и ДАД), ударное (АДуд — разница между САД и БАД), скорость ПАД;

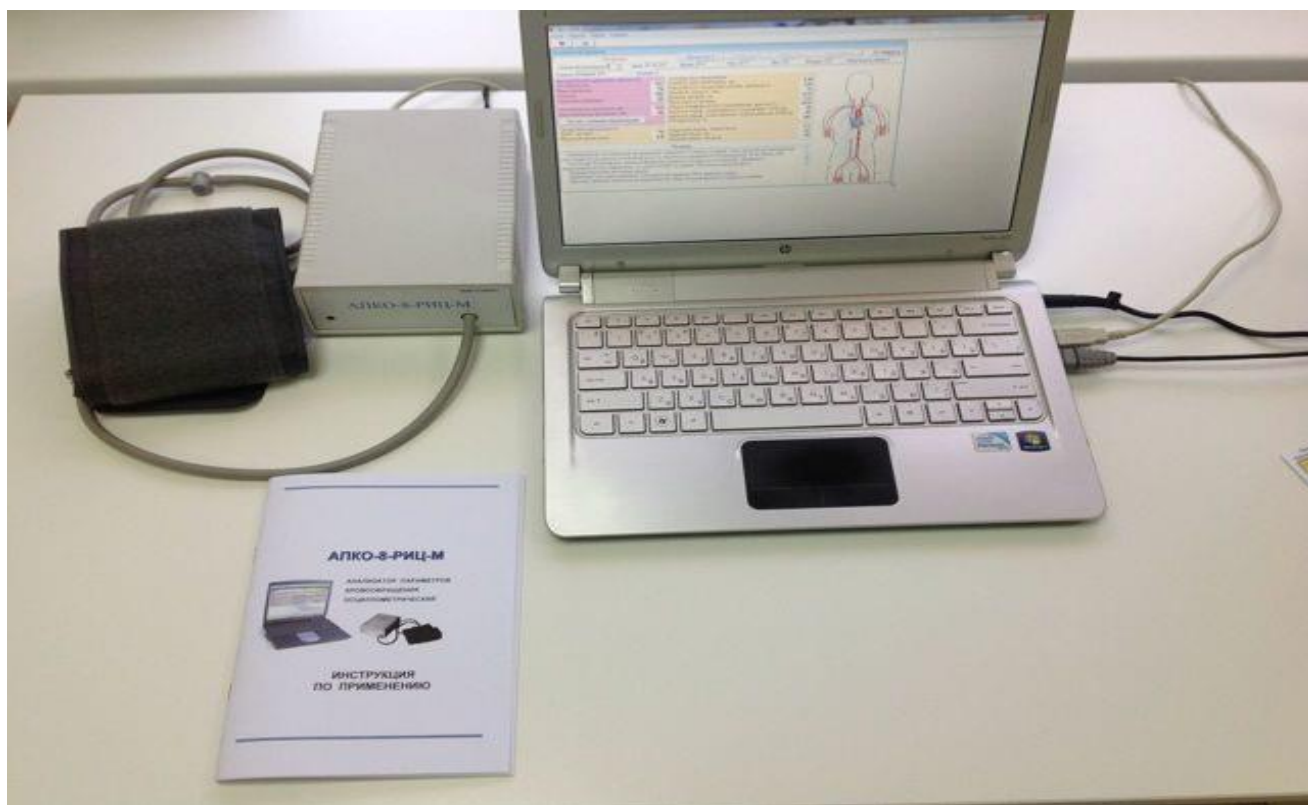


Рисунок 2.1 - Прибор АПКО-8-РИЦ-М для выполнения компрессионной осциллометрии

- сосудистые характеристики – линейная скорость кровотока (ЛСК), скорость распространения пульсовой волны (СРПВ), податливость сосудистой стенки (ПСС), общее и удельное периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС, УПСС);
- показатели сердечной деятельности – минутный объем кровообращения (МОК), ударный объем (УО), сердечный и ударный индексы (СИ, УИ), объемная скорость выброса (ОСВ);
- варианты кровообращения – гипер-, эу- и гипокинетический, выделяющиеся на основании трех характеристик — УИ, СИ и ОПСС.

2.3. Определение концентрации АДМА методом иммуноферментного анализа

Следующим этапом было лабораторное обследование. У всех пациентов, включенных в исследование, концентрацию АДМА в плазме крови определяли с

помощью иммуноферментного анализа на анализаторе XpressELISAKit (Германия), Кат.№ 7860. У пациентов брали венозную кровь утром натощак для определения ADMA. Подготовка и хранение сыворотки выполнялись в соответствии с инструкциями к набору реагентов. После центрифугирования, сыворотку крови замораживали и хранили при температуре минус 18 градусов. Образцы с липемией и гемолизом не использовались для анализа из-за возможности получения неверных результатов. Диапазон нормального уровня ADMA в сыворотке крови (согласно инструкции) составляет $0,45 \pm 0,19$ мкмоль/л.



Рисунок 2.2– Центрифуга ELMICM-6M

2.4. АСТ-ТЕСТ при бронхиальной астме

В настоящее время предложен и так же стремительно применяется простой и практичный тест (контрольный тест астмы - «АСТ»), с помощью которого пациент сам может оценить степень контроля над бронхиальной астмой.

Контрольный тест по астме состоит из 5 вопросов. Ответы даются в виде пятибалльной рейтинговой шкалы. Обследуемый дает соответствующие ответы, и результат суммируется. Анализ позволяет интерпретировать результат контроля астмы за четырехнедельный период наблюдения. На основании данных теста даются рекомендации (сумма ответов в баллах). В результате, 25 баллов соответствуют абсолютному контролю, 20-24 балла соответствуют хорошему контролю, и для полного контроля рекомендуется обратиться к врачу, менее 20

баллов указывают на неконтролируемое течение заболевания, и потребует медицинского вмешательства, чтобы исправить схему лечения [29].

1. Как часто за последние 4 недели астма мешала Вам выполнять обычный объем работы в учебном заведении, на работе или дома?

- а) все время (1)
- б) очень часто (2)
- в) иногда (3)
- г) редко (4)
- д) никогда (5)

2. Как часто за последние 4 недели Вы отмечали у себя затрудненное дыхание?

- а) чаще, чем раз в день(1)
- б) раз в день (2)
- в) от 3 до 6 раз в неделю (3)
- г) один или два раза в неделю(4)
- д) ни разу (5)

3. Как часто за последние 4 недели Вы просыпались ночью или раньше, чем обычно, из-за симптомов астмы (свистящего дыхания, кашля, затрудненного дыхания, чувства стеснения или боли в груди)?

- а) 4 ночи в неделю или чаще (1)
- б) 2-3 ночи в неделю (2)
- в) раз в неделю (3)
- г) один или два раза (4)
- д) ни разу (5)

4. Как часто за последние 4 недели Вы использовали быстроедействующий ингалятор (например, Вентолин, Беротек, Беродуал, Атровент, Сальбутамол, Саламол, Сальбен, Астмопент) или небулайзер (аэрозольный аппарат) с лекарством (например, Беротек, Беродуал, Вентолин небулы)?

- а) 3 раза в день или чаще (1)
- б) 1 или 2 раза в день (2)
- в) 2 или 3 раза в неделю (3)

г) один раз в неделю или реже (4)

д) ни разу (5)

5. Как бы Вы оценили, насколько Вам удавалось контролировать астму за последние 4 недели?

а) совсем не удавалось контролировать (1)

б) плохо удавалось контролировать (2)

в) в некоторой степени удавалось контролировать (3)

г) хорошо удавалось контролировать (4)

д) полностью удавалось контролировать (5)

РЕЗУЛЬТАТЫ

25 баллов – Вы полностью контролировали астму за последние 4 недели. У Вас нет симптомов астмы и связанных с ней ограничений. Проконсультируйтесь с врачом, если ситуация изменится.

От 20 до 24 баллов – за последние 4 недели вы хорошо контролировали астму, но не полностью. Ваш врач поможет вам добиться полного контроля.

Менее 20 баллов – за последние 4 недели Вам не удавалось контролировать астму. Ваш врач может посоветовать Вам, какие меры нужно применять, чтобы добиться улучшения контроля над Вашим заболеванием [30].

2.5. Статистическая обработка полученных результатов

Статистический анализ собранных нами данных заключался в расчете основных статистических показателей описательной статистики. С целью выбора наиболее подходящего количественного показателя для характеристики нашей выборки проведен анализ данных на соответствие условиям нормального распределения (расчет критерия Шапиро-Уилка) и в большинстве случаев анализируемые данные имели распределение отличное от нормального (Гаусса). Поэтому принято решение количественные данные в описательной и графической части работы представлять в виде медианы (25% квартиль: 75% квартиль). В табличном материале наряду с медианами представлены и другие описательные статистики: среднее значение и 95% доверительные интервалы для среднего

значения; минимальное и максимальное значение; средне-квадратическое отклонение; коэффициент вариации. Категориальные данные представлены в виде доли (процент) с 95% доверительными интервалами для доли, рассчитанные с применением метода Клоппера-Пирсона.

Вторая часть статистического анализа заключалась в проверке выдвигаемых нами статистических гипотез. Выбор статистического критерия для их проверки осуществлялся на основании поставленных задач, а также на условиях применимости статистического критерия. Поскольку полученные данные отличны от нормального распределения, а ряд данных имели отсутствия равенства дисперсий в сопоставляемых выборках (тест Levene на гомогенность дисперсий), то принято решение использовать непараметрические критерия для проверки статистических гипотез. В том случае, если стояла задача сравнения более двух выборок, то производился расчет критерия Краскела-Уоллиса с последующим апостериорным сравнением средних рангов (посредством расчета критерия Данна). В случаях, где стояла задача сравнить две выборки применен критерий Манна-Уитни.

Для проверки статистических гипотез о наличии линейной связи и расчета ее уровня (меры) использован расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Критический уровень значимости всех используемых статистических критериев, $\alpha = 0,05$.

Для статистического анализа применен пакет прикладных программ Statistica[®] 10.0 (StatSoft[®] Corp., Tulsa, OK, USA) и электронная таблица Microsoft[®] Office[®] Excel[®] 2007 (MicrosoftCorp., Redmond, WA, USA).

Заключительная часть анализа состояла в интерпретации рассчитанных статистических критериев, на основании которых выявлялись результаты, имеющие не только статистическую значимость, но и обладающие прикладной значимостью, которые необходимы для представления научно-обоснованных выводов и рекомендаций.

ГЛАВА 3. АНАЛИЗ И ВЫЯВЛЕНИЕ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА УРОВЕНЬ АСИММЕТРИЧНОГО ДИМЕТИЛАРГИНИНА В КРОВИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ

3.1. Социо-антропометрическая характеристика пациентов опытной группы и здоровых людей, входящих в контрольную группу

Нами сформированы две когорты исследуемых: опытная когорта – пациенты с диагнозом бронхиальная астма 44 человека и контрольная когорта – условно здоровые лица 42 человека. Опытная группа включает в себя 21 женщину, что составляет 47,7% (32,5:63,3) и 23 мужчины 52,3% (36,7:67,5), здесь и далее доли представлены с 95 процентными доверительными интервалами, рассчитанные методом Клоппера-Пирсона [44,67]. В контрольной группе фактическое количество женщин 23 человека – 54,8% (38,7:70,1) и 19 мужчин – 45,2% (29,9:61,3). Из представленных данных следует, что по гендорному составу опытная и контрольная группы сопоставимы. Количественные данные возраста и ряда антропометрических показателей представлены в таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Количественные данные возраста и ряда антропометрических данных в опытной и контрольной группах

Группы	Показатели	n	\bar{x} (-95%CI:+95CI)	Me(Q ²⁵ :Q ⁷⁵)	(Min:Max)	σ	Cv
Больные БА	Возраст, лет	44	41(37,3:44,7)	40,5(33,5:47,5)	(16:74)	12,1	29,6
	Вес, кг	44	84,8(79,5:90,2)	88,5(71:100)	(43:121)	17,5	20,6
	Рост, см	44	174,3(171,3:177,3)	173(170:181,5)	(151:190)	9,8	5,6
	ИМТ, кг/м ²	44	27,8(26,4:29,2)	28(24,6:30,6)	(16,8:39,1)	4,7	16,8
Контроль	Возраст, лет	42	41(37:45,1)	41(32:48)	(20:67)	12,9	31,4
	Вес, кг	42	66,3(63:69,5)	65(58:72)	(51:105)	10,3	15,6
	Рост, см	42	170,2(167,4:173)	171(161:176)	(158:191)	9,0	5,3
	ИМТ, кг/м ²	42	22,8(22:23,6)	22,9(21,2:24)	(17:29,2)	2,6	11,5

Примечание: n – число людей; \bar{x} (-95%CI:+95CI) – среднее значение и 95% доверительные интервалы для среднего значения; Me(Q²⁵:Q⁷⁵) - медиана (25% квартиль:75% квартиль); (Min:Max) - минимальное и максимальное значение; σ -среднеквадратическое отклонение; Cv - коэффициент вариации

Анализ количественных данных возраста и антропометрических показателей на соответствие закону нормального (Гаусова) распределения

проведен методом Шапиро-Уилка результаты, которого дают основания утверждать, что величины: возраста [$w=0,972$, $p=0,368$]; веса [$w=0,973$, $p=0,406$]; роста [$w=0,955$, $p=0,091$] и ИМТ [$w=0,982$, $p=0,727$] в опытной группе подчиняются закону нормального распределения. В контрольной группе закону нормального распределения подчиняется только величина возраста [$w=0,959$, $p=0,137$].

Для проверки нулевой статистической гипотезы об отсутствии различий в возрасте между опытной и контрольной группой использован двусторонний t-критерий Стьюдента, поскольку наряду с нормальным распределением было выполнено условие равенства дисперсий тест Levene [LeveneF=0,36, $p=0,547$]. Среднее значение возраста 41 год (37,3:44,7) в опытной группе и среднее значение возраста в контрольной группе 41 год (37:45,1) статистически достоверно не отличаются, [$t=-0,017$, $p=0,985$].

Для проверки нулевых статистических гипотез об отсутствии различий в антропометрических данных использован критерий Манна-Уитни поскольку в контрольной группе количественные данные не соответствовали нормальному распределению и ряд дисперсий не гомогенны. Вес пациентов с БА составляет 84,8 кг (79,5:90,2), что статистически достоверно выше, чем в контроле – 66,3 кг (63:69,5), [$U=309$, $p<0,0001$]. ИМТ у пациентов с БА – 27,8 кг/м² (26,4:29,2) также выше, чем у здоровых лиц – 22,8 кг/м² (22:23,6), [$U=337$, $p<0,0001$] полученные отличия могут быть связаны с тем что, чем выше ИМТ, тем выше риск сопутствующих заболеваний. Избыточная масса тела рассматривается как фактор риска развития бронхиальной астмы, причины недостаточного ее контроля и, вероятно, может влиять на воспаление дыхательных путей. Рост пациентов с БА и лиц из контрольной группы статистически достоверно не отличается, [$U=708$, $p=0,0626$].

Клинико-anamнестическая характеристика пациентов с БА дала следующие результаты. По наследственности отягощенность имеют 31,82% (18,61:47,58) пациентов с БА, а отсутствие наследственной отягощенности установлено у 68,18% (52,82:81,39) пациентов. По давности начала заболевания пациенты

распределены следующим образом, доля пациентов с длительностью БА «до 5 лет» составляет 45,45% (30,39:61,15), доля пациентов с длительностью патологии «5-10 лет» – 22,73% (11,47:77,84).

Бронхиальная астма продолжительностью более 10 лет в основной группе встречается у 31,82% (18,61:47,58) пациентов (рисунок 3.1).

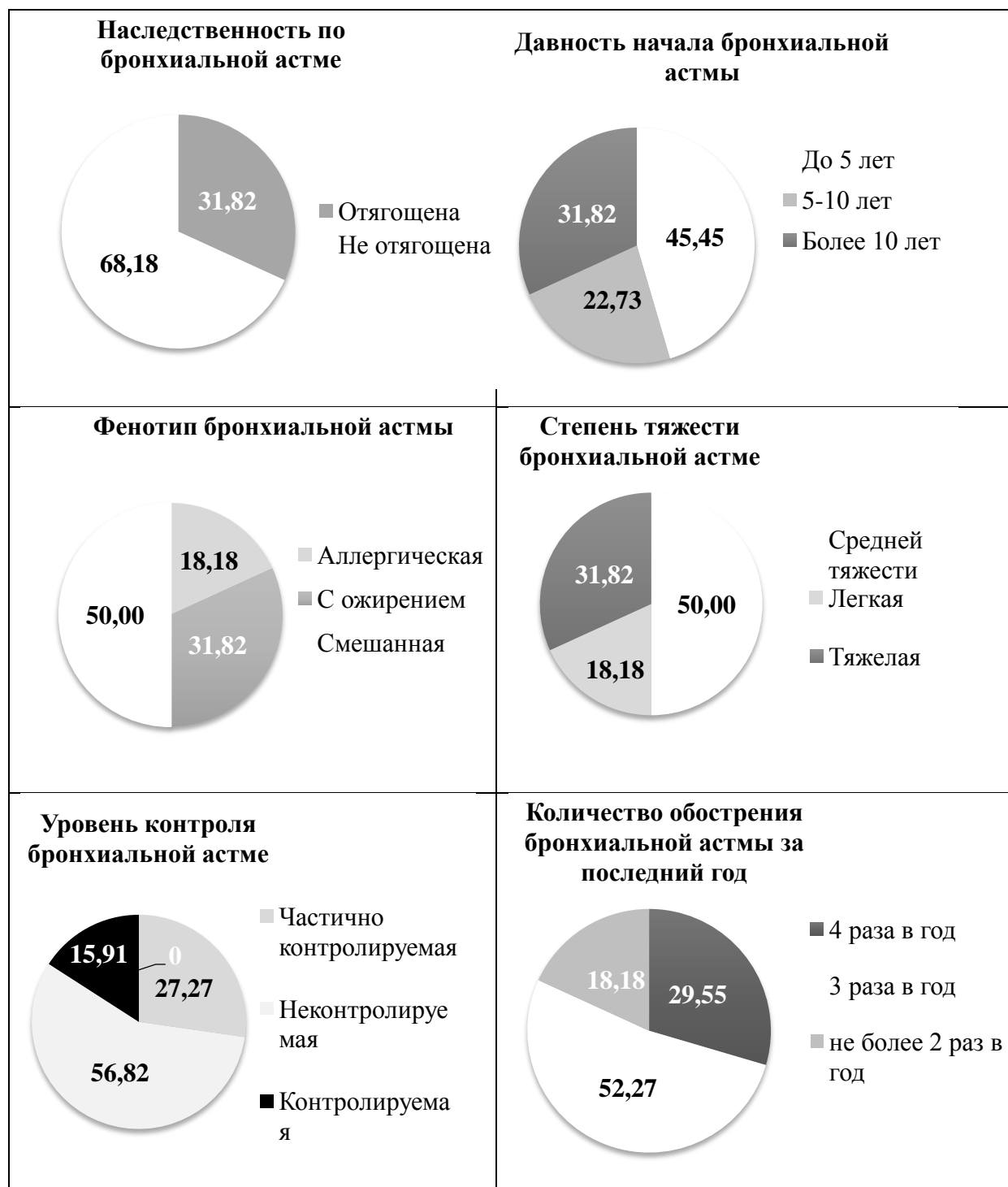


Рисунок 3.1 – Диаграммы распределений пациентов основной группы в зависимости от вида классификаций бронхиальной астмы, %

Среди пациентов преобладает смешанный фенотип бронхиальной астмы – 50,0% (34,56:65,44), а на долю аллергического фенотипа и фенотипа с ожирением приходится 18,18% (8,19:32,71) и 31,82% (18,61:47,58), соответственно. По тяжести течения превалирует среднетяжелая форма БА, которая встречается у 50,0% (34,56:65,44) пациентов, второе ранговое место занимает тяжелое течение БА – 31,82% (18,61:47,58) пациентов, а доля пациентов с легкой формой составляет 18,18% (8,19:32,71) (рисунок 3.1).

Результат теста по контролю над астмой имеет значение равное медиана 18,0 баллов (13:23,5), по данным этого теста у 56,82% (41,03:71,65) пациентов неконтролируемое течение БА. У 27,27% (14,96:42,79) пациентов БА частично контролируется, и только у 15,9% (6,64:30,07) пациентов БА находится под контролем. По количеству обострений в год превалируют пациенты, с обострением 3 раза в год – 52,27% (36,69:67,54), обострения 4 и более раза в год характерно для 29,55% (16,766:42,2) пациентов и частота обострений БА не более 2 раз в год отмечается у 18,18% (8,19:32,71) пациентов.

3.2. Оценка уровня асимметричного диметиларгинина в плазме крови больных бронхиальной астмой и здоровых людей

Количественные показатели концентрации АДМА не имеет нормального распределения, как в группе пациентов с БА [$w=0,921$, $p=0,0053$], так и в контрольной группе [$w=0,933$, $p=0,0174$], на что указывают представленные результаты расчета критерия Шапиро-Уилка. Установленный уровень АДМА в группе пациентов с БА равен медиана 0,69 ммоль/л (0,56:0,915), концентрация АДМА у лиц в контрольной группе составляет 0,51 ммоль/л (0,46:0,56) (таблица 3.2, рисунок 3.2).

Таблица 3.2 – Количественные данные концентрации АДМА в плазме крови больных БА и лиц контрольной группы

Группы	n	Me(Q ²⁵ :Q ⁷⁵)	\bar{x} (-95%CI:+95CI)	(Min:Max)	σ	Cv,%
Больные БА	44	0,69(0,56:0,92)	0,75(0,68:0,82)	(0,4:1,45)	0,23	31,38
Контроль	42	0,51(0,46:0,56)	0,5(0,48:0,53)	(0,23:0,62)	0,08	15,75

Примечание: n – число людей; \bar{x} (-95%CI:+95CI) – среднее значение и 95% доверительные интервалы для среднего значения; Me(Q²⁵:Q⁷⁵) - медиана (25% квартиль:75% квартиль); (Min:Max) - минимальное и максимальное значение; σ -среднеквадратическое отклонение; Cv - коэффициент вариации

Нулевая гипотеза, об отсутствии различий концентраций АДМА в плазме крови у лиц опытной и контрольной группой была отвергнута и принята альтернативная, основанием для этого стал результат расчета критерия Манна-Уитни [U=291,5, p<0,0001]. Следовательно, для пациентов с бронхиальной астмой характерен более высокий уровень АДМА, чем для условно здоровых лиц.

Следует отметить, что у пациентов с бронхиальной астмой концентрация АДМА в плазме крови имеет более выраженный разброс значений вокруг средней величины, на что указывает рассчитанный коэффициент вариации, равный 31,38% и, напротив, в группе относительно здоровых данный коэффициент в 2 раза ниже. Это может быть свидетельством влияния разных фенотипов БА на концентрацию АДМА.

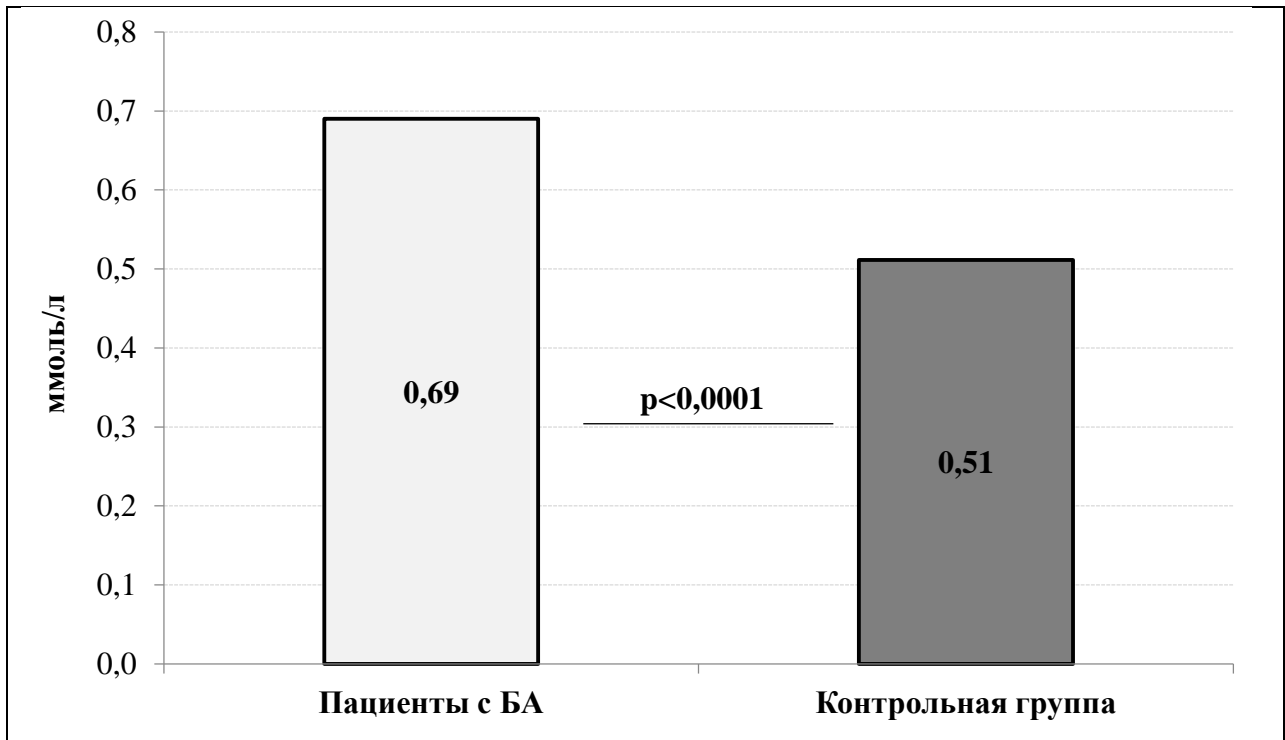


Рисунок 3.2 – Диаграмма медианных значений концентраций АДМА у пациентов с БА и у здоровых лиц

Для изучения наличия обусловленности концентрации АДМА в плазме крови особенностями течения БА проверен ряд статистических гипотез о влиянии факторов наследственности БА, времени начала заболевания, фенотипа БА, уровень контроля БА и количество обострений БА за последний год.

При анализе факторов, оказывающих влияние на концентрацию АДМА в плазме крови пациентов с бронхиальной астмой, установлено, что наследственная отягощенность не оказывает статистически достоверного влияния на уровень данного химического вещества, что подтверждается расчетом критерия Манна-Уитни, [$U=174,5$, $p=0,375$]. Также это визуально подтверждено столбиковыми диаграммами, представленными на рисунке 3.3.

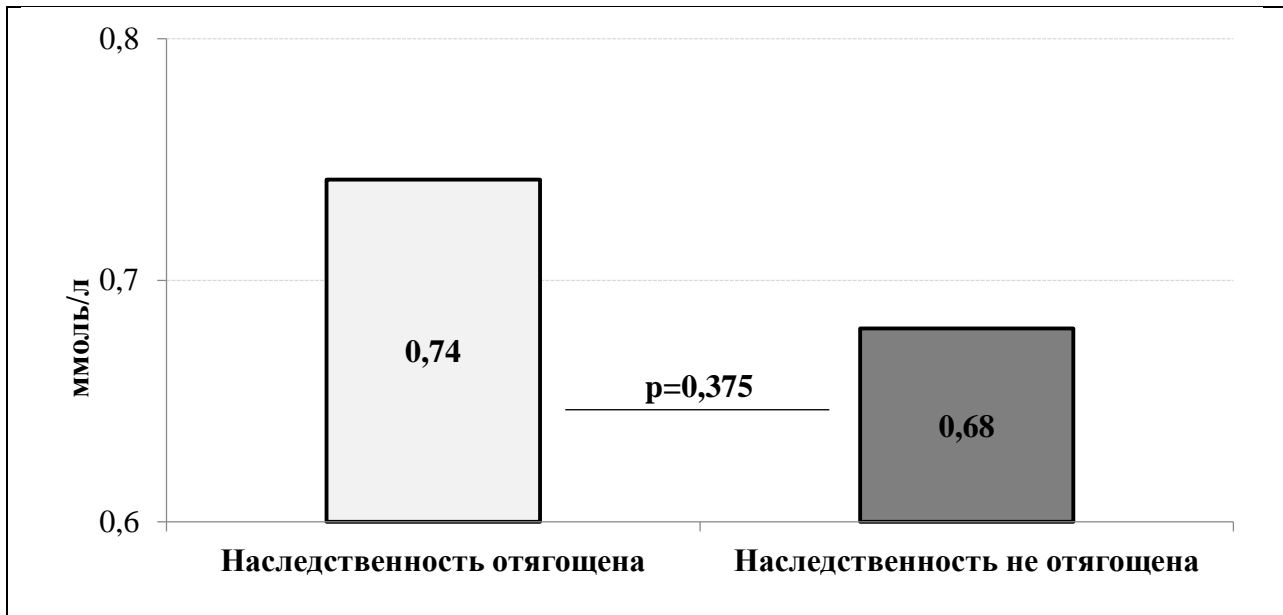


Рисунок 3.3 – Диаграмма медианных значений концентраций АДМА у пациентов с БА в зависимости от отягощенности наследственности

Установленная концентрация в группе пациентов с отягощенной наследственностью составляет медиана 0,74 ммоль/л (0,56:1,1), а у пациентов с не отягощенной наследственностью уровень АДМА – 0,68 ммоль/л (0,56:0,89). Более подробные числовые данные представлены в таблице 3.3.

Таблица 3.3 – Количественные данные концентрации АДМА в плазме крови пациентов с БА в зависимости от особенностей её течения

Наследственность по бронхиальной астме						
Градации фактора	n	\bar{x} (-95%CI:+95CI)	Me(Q25:Q75)	(Min:Max)	σ	Cv,%
Отягощена	14	0,82(0,64:0,99)	0,74(0,56:1,1)	(0,47:1,45)	0,3	36,93
Не отягощена	30	0,71(0,64:0,79)	0,68(0,56:0,89)	(0,4:1,1)	0,19	27,08
Давность начала заболевания						
Градации фактора	n	\bar{x} (-95%CI:+95CI)	Me(Q25:Q75)	(Min:Max)	σ	Cv,%
до 5 лет	20	0,64(0,57:0,7)	0,67(0,52:0,72)	(0,4:0,93)	0,13	21,1
5-10 лет	10	0,72(0,55:0,89)	0,65(0,55:0,9)	(0,44:1,1)	0,24	33,45
более 10	14	0,93(0,79:1,07)	0,94(0,83:1,1)	(0,52:1,45)	0,25	26,5
Фенотип бронхиальной астмы						
Градации фактора	n	\bar{x} (-95%CI:+95CI)	Me(Q25:Q75)	(Min:Max)	σ	Cv,%
Аллергическая	8	0,64(0,48:0,8)	0,58(0,49:0,8)	(0,48:0,94)	0,19	29,97
С ожирением	14	0,93(0,81:1,06)	0,9(0,76:1,1)	(0,69:1,45)	0,22	23,08
Смешанная	22	0,67(0,58:0,75)	0,63(0,55:0,72)	(0,4:1,1)	0,19	28,81
Степень тяжести бронхиальной астмы						
Градации фактора	n	\bar{x} (-95%CI:+95CI)	Me(Q25:Q75)	(Min:Max)	σ	Cv,%
Легкая	8	0,56(0,43:0,7)	0,55(0,46:0,59)	(0,4:0,93)	0,16	28,73
Ср. тяжести	22	0,7(0,63:0,77)	0,67(0,56:0,83)	(0,47:0,97)	0,16	23,37
Тяжелая	14	0,92(0,78:1,07)	0,9(0,72:1,1)	(0,52:1,45)	0,26	27,84

Продолжение Таблицы 3.3						
Уровень контроля бронхиальной астмы						
Градации фактора	n	\bar{x} (-95%CI:+95CI)	Me(Q25:Q75)	(Min:Max)	σ	Cv,%
Частично контролируемая	12	0,69(0,55:0,83)	0,61(0,54:0,81)	(0,44:1,1)	0,22	32,49
Неконтролируемая	25	0,82(0,73:0,92)	0,76(0,67:0,94)	(0,5:1,45)	0,22	27,2
Контролируемая	7	0,57(0,4:0,74)	0,48(0,47:0,69)	(0,4:0,94)	0,19	32,6
Количество обострений за последний год						
Градации фактора	N	\bar{x} (-95%CI:+95CI)	Me(Q25:Q75)	(Min:Max)	σ	Cv,%
Не более 2 раза в год	8	0,55(0,44:0,66)	0,51(0,46:0,63)	(0,4:0,81)	0,13	24,43
в год 3 раза	23	0,79(0,7:0,88)	0,72(0,62:0,97)	(0,52:1,2)	0,21	26,1
в год 4 и более	13	0,78(0,62:0,95)	0,73(0,59:0,89)	(0,48:1,45)	0,27	35,02
Примечание: n – число людей; \bar{x} (-95%CI:+95CI) – среднее значение и 95% доверительные интервалы для среднего значения; Me(Q ²⁵ :Q ⁷⁵) - медиана (25% квартиль:75% квартиль); (Min:Max] - минимальное и максимальное значение; σ - среднеквадратическое отклонение; Cv - коэффициент вариации						

В зависимости от давности начала заболевания уровень АДМА в плазме крови пациентов с бронхиальной астмой дал следующие результаты.

Пациенты с продолжительностью БА «до 5 лет» имеют концентрацию, равную медиана 0,67 ммоль/л (0,52:0,72), а у пациентов с давностью БА «5-10 лет» и «более 10 лет» уровень АДМА 0,65 ммоль/л (0,55:0,90) и 0,94 ммоль/л (0,83:1,1), соответственно (рисунок 3.4).

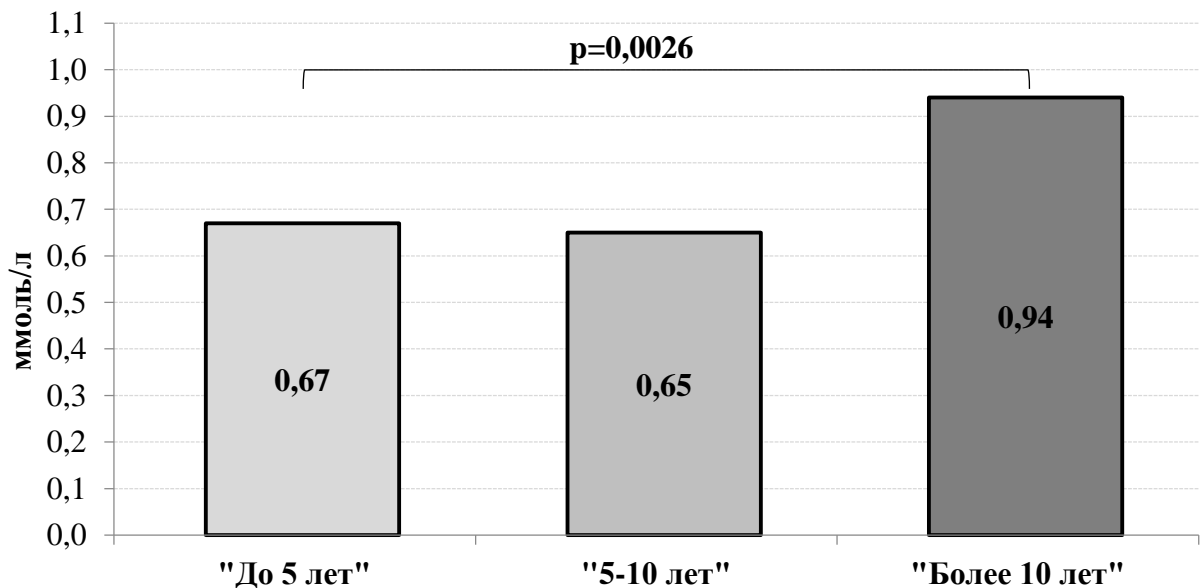


Рисунок 3.4 – Диаграмма медианных значений концентраций АДМА у пациентов с БА в зависимости от давности заболевания

Фактор продолжительность БА оказывает статистически достоверное влияние на концентрацию АДМА, что подтверждено расчетом критерия [Kruskal-Wallistest: $H(df=2, n=44)=11,4, p=0,0033$]. В результате апостериорного сравнения (выполнено посредством расчета z-критерия Данна) установлено, что статистически достоверное отличие установлено только, между пациентами с БА «более 10 лет» и пациентами с БА «до 5 лет» [$z=3,34, p=0,0026$]. Между пациентами с продолжительностью БА «более 10 лет» и «5-10 лет» статистически значимых различий не установлено [$z=2,13, p=0,101$], также как и между пациентами «до 5 лет» и «5-10 лет» [$z=0,73, p=1,0$].

Фактор фенотипа БА оказывает статистически достоверное влияние на уровень АДМА, что подтверждено расчетом критерия [Kruskal-Wallistest: $H(df=2, n=44)=14,3, p=0,0008$]. Последующий апостериорный расчет – критерий Данна дает основания утверждать, что у пациентов с БА и ожирением уровень АДМА составляет 0,90 ммоль/л (0,76:1,1), это статистически достоверно выше, чем у пациентов с аллергическим фенотипом БА – 0,58 ммоль/л (0,49:0,80), [$z=3,00, p=0,0081$] и пациентов со смешанным фенотипом БА – 0,63 ммоль/л (0,55:0,72), [$z=3,43, p=0,0018$]. Статистически достоверных различий в концентрации АДМА не установлено между пациентами с аллергическим фенотипом и пациентами со смешанным фенотипом [$z=0,38, p=1,0$], рисунок 3.5.

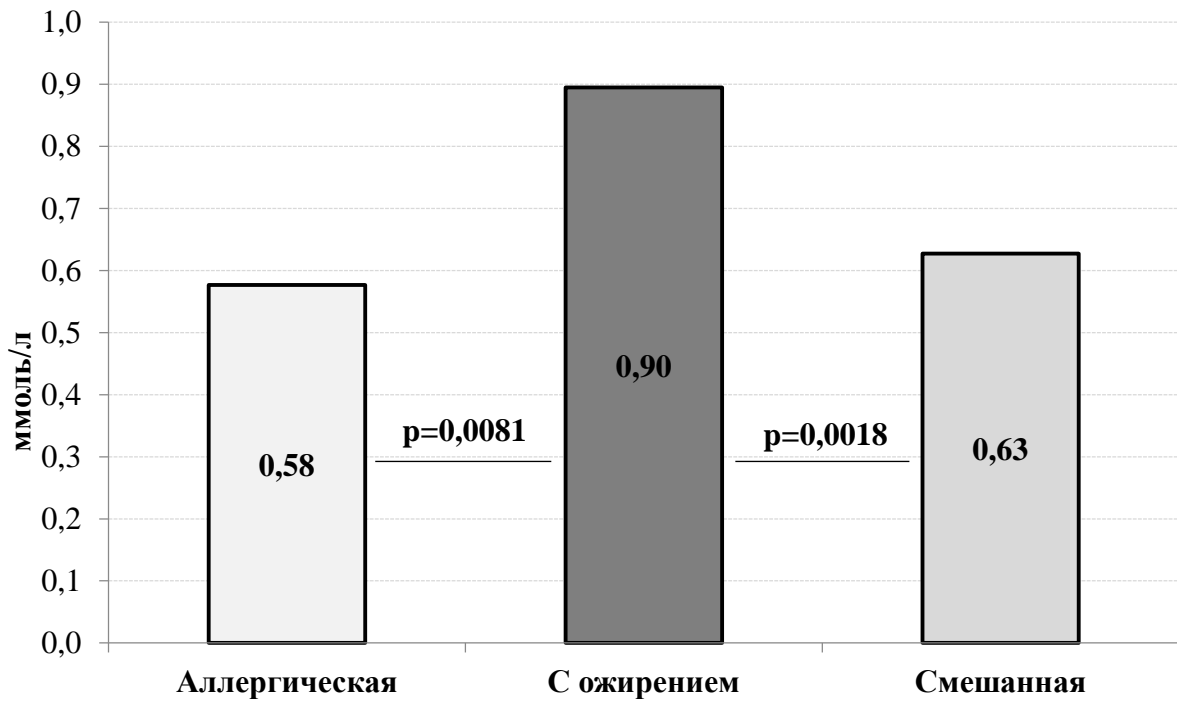


Рисунок 3.5 – Диаграмма медианных значений концентраций АДМА в зависимости от фенотипа БА

Полученные результаты дали основания для формирования и проверки статистической гипотезы о наличии линейной связи и расчета ее уровня (меры) между индексом массы тела и концентрацией АДМА в плазме крови пациентов БА. Для этой цели мы использовали расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

В процессе анализа связи между индексом массы тела и концентрацией АДМА мы установили наличие статистически достоверной, прямой, умеренной силы связь между ИМТ и концентрацией АДМА в плазме крови пациентов [Spearman – $R=0,49$, $t(N-2)=3,68$, $p=0,0007$]. Таким образом, с ростом индекса массы тела у пациентов с БА происходит увеличение концентрации АДМА в плазме крови, что достаточно наглядно представлено на рисунке 3.6.

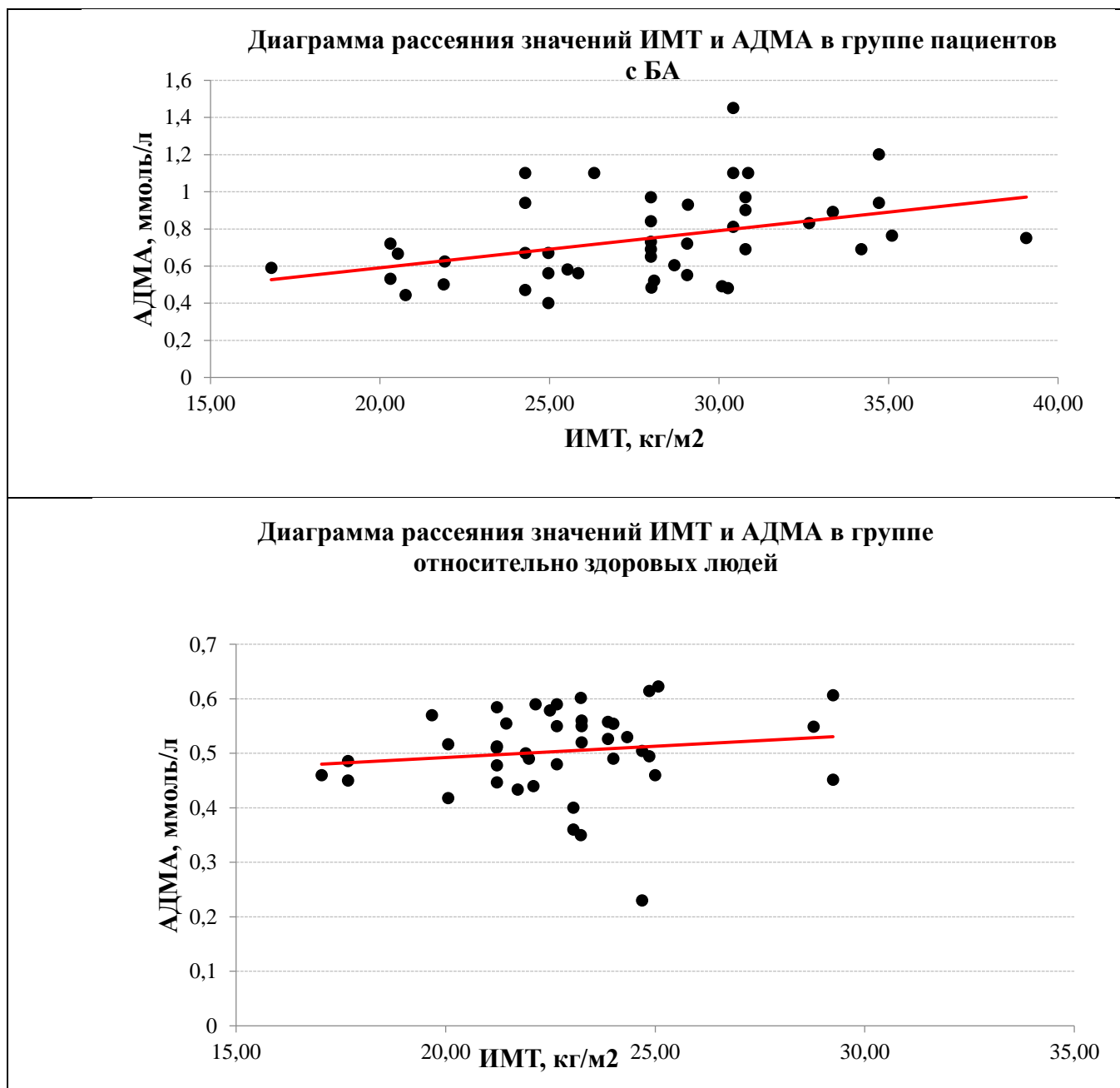


Рисунок 3.6 – Диаграммы рассеяния корреляций между ИМТ, кг/м² и АДМА, моль/л в изучаемых группах

В группе контроля между ИМТ и АДМА статистически достоверной корреляции Спирмена не установлено [Spearman – $R = 0,22$, $t(N-2) = 1,44$, $p = 0,155$]. Следовательно, у относительно здоровых лиц отсутствует статистически достоверная линейная связь между ИМТ и концентрацией АДМА, что визуально просматривается на рисунке 3.6. Данный результат, по нашему мнению, является следствием нарушения метаболизма аргинина и развитием резистентности к инсулину у лиц с избыточной массой тела.

Результаты расчета критерия [Kruskal-Wallistest: H ($df=2$, $n=44$)=13,8, $p=0,001$] позволили со статистически значимой достоверностью утверждать о влиянии степени тяжести БА на концентрацию АДМА в плазме крови, визуализация данного результата представлена на рисунке 3.7.

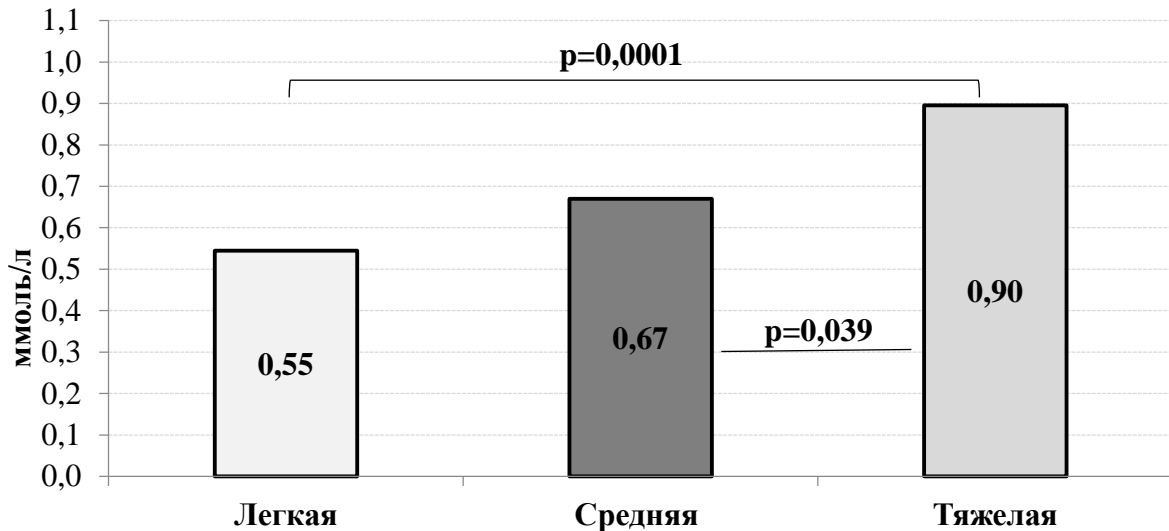


Рисунок 3.7 – Диаграмма медианных значений концентраций АДМА в зависимости от тяжести течения БА

Из апостериорного сравнения следует, что пациенты с тяжелой формой БА имеют более высокую концентрацию АДМА – медиана 0,90 ммоль/л (0,72:1,1), чем пациенты с легкой формой – медиана 0,55 ммоль/л (0,46:0,59), [$z=3,59$, $p=0,0001$] и, чем пациенты со средней тяжестью БА – медиана 0,67 ммоль/л (0,56:0,83), [$z=2,48$, $p=0,039$]. Уровень АДМА в плазме крови пациентов с легкой и средней тяжестью течения БА статистически достоверно не различаются [$z=1,81$, $p=0,212$].

Концентрация АДМА имеет статистически достоверную вариабельность в зависимости от уровня контроля над бронхиальной астмой, что подтверждается результатами расчета критерия [Kruskal-Wallistest: H ($df=2$, $n=44$)=9,66, $p=0,008$].

На основании апостериорного сравнения выявлены группы, которые между собой имеют статистически достоверные различия, а именно пациенты с неконтролируемой БА уровень АДМА составляет медиана 0,76 ммоль/л (0,67:0,94),

что выше, чем у пациентов с контролируемым течением БА – медиана 0,48 ммоль/л (0,47:0,69), [$z=2,9$, $p=0,011$], рисунок 3.8.

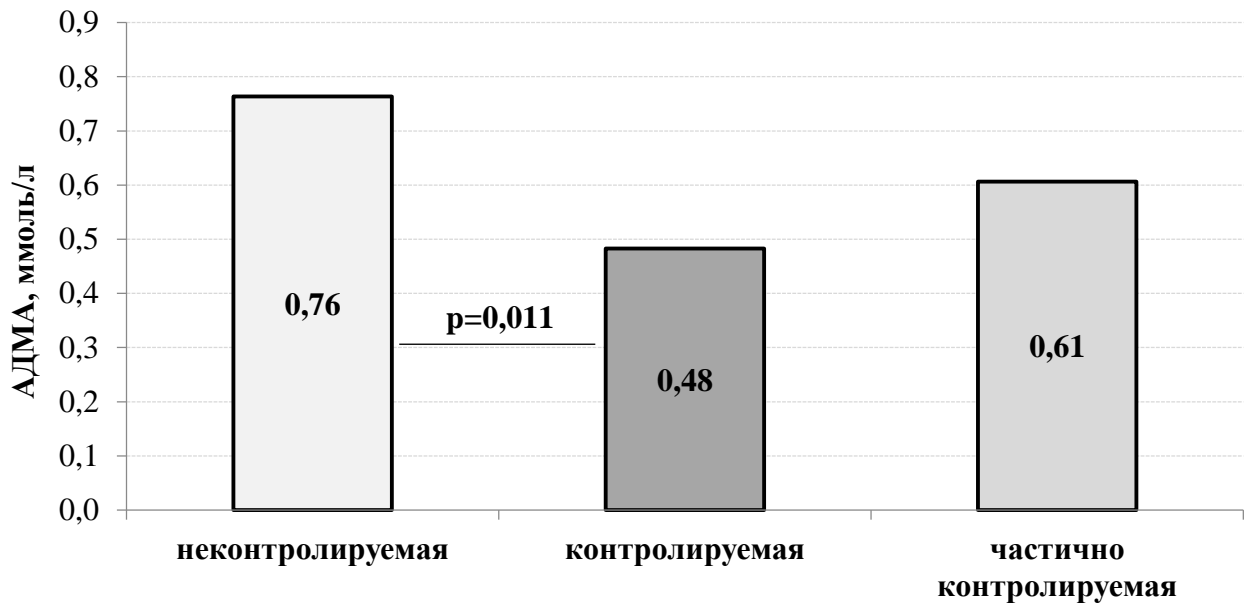


Рисунок 3.8 – Диаграмма медианных значений концентраций АДМА в зависимости от уровня контроля над БА

У пациентов с частично контролируемой БА концентрация АДМА составляет медиана 0,61 ммоль/л (0,54:0,81), что статистически достоверно не отличается от уровней, установленных у пациентов с не контролируемой БА, [$z=1,83$, $p=0,197$] и у пациентов с контролируемой БА, [$z=1,25$, $p=0,63$].

Пациент с разной частотой обострения БА имеют следующие концентрации АДМА в плазме крови. У тех пациентов, у которых обострение происходит не более 2 раз в год уровень АДМА медиана 0,51 ммоль/л (0,46:0,63). Пациенты с обострениями 3 раза в год и 4 раза в год имеют концентрацию АДМА в плазме крови равную медиана 0,72 ммоль/л (0,62:0,97) и медиана 0,73 ммоль/л (0,59:0,89), соответственно (рисунок 3.9).

Сравнение результатов, представленных на рисунке 3.9 посредством расчета статистики критерия [Kruskal-Wallis test: $H(df=2, n=44)=9,3$, $p=0,0097$], дает результат, свидетельствующий о наличии статистически значимых различиях в группах по признаку числа обострений за последний год.

Из апостериорного сравнения вытекает наличие статистически достоверных различий между пациентами с обострениями не более 2 раза в год и обострениями 3 раза и 4 раза в год [$z=3,0$, $p=0,008$] и [$z=2,4$, $p=0,0486$], соответственно.

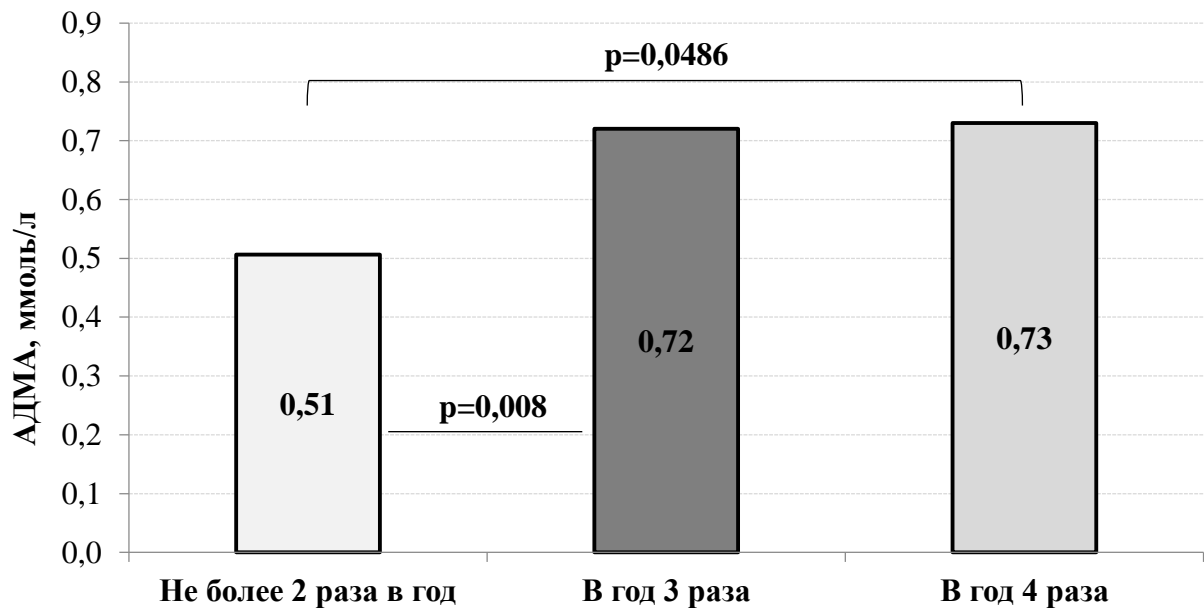


Рисунок 3.9 – Диаграмма медианных значений концентраций АДМА в зависимости от количества обострений БА за последний год

Следовательно, у пациентов с обострением БА не более 2 раза за последний год концентрация АДМА в плазме крови ниже, чем у пациентов с обострением 3 раза и 4 раза за последний год.

Между пациентами с обострениями 3 раза и 4 раза за последний год статистически достоверных различий в концентрации АДМА не установлено, [$z=0,438$, $p=1,0$].

ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ И УРОВНЯ АДМА У ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И У ЗДОРОВЫХ ЛИЦ

4.1. Сравнение гемодинамических показателей, полученных компрессионной осциллометрией, у пациентов с БА и здоровых лиц

Проанализированные показатели артериального давления у пациентов с БА и группы здоровых людей, имеют следующие результаты. Уровень САД у пациентов с БА составляет медиана 125 мм рт.ст. (114,5:130,5), это статистически достоверно выше, чем медианное значение САД у группы здоровых людей 116 мм рт.ст. (111:120), данное заключение обосновано расчетом критерия Манна-Уитни [$U=564$, $p=0,0019$] (рисунок 4.1).

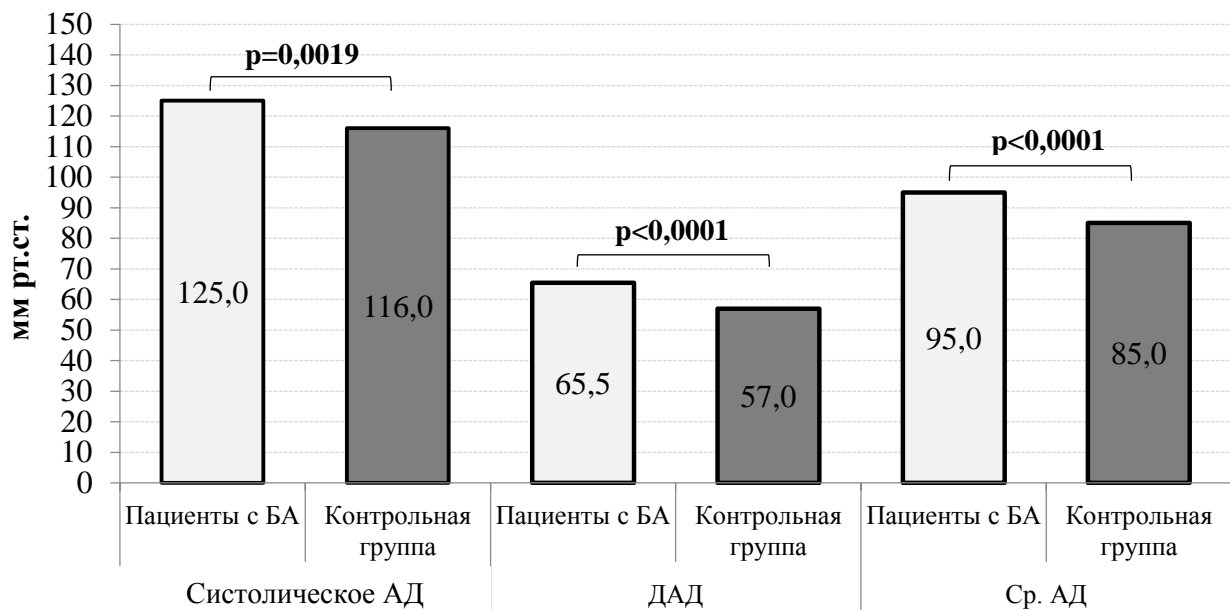


Рисунок 4.1 – Столбиковые диаграммы медианных значений систолического, диастолического и среднего АД у пациентов с БА и контрольной группы

Пациенты с БА также имеют более высокие медианные значения диастолического АД 65,5 мм рт.ст. (60:74) и среднего АД 95 мм рт.ст. (91:99), в сравнении с контрольной группы, у которых ДАД составляет 57 мм рт.ст. (51:64), [$U=367,5$, $p<0,0001$] и Ср.АД – 85 мм рт.ст. (83:91), [$U=323$, $p<0,0001$].

Следует отметить, что уровень пульсового давления в опытной группе и группе контроля не имеет статистически достоверного различия [$U=850$, $p=0,525$] и равны медиана 56 мм рт.ст. (45:67,5) и 56 мм рт.ст. (52:64), соответственно (таблица 4.1).

Таблица 4.1 – Показатели артериального давления у пациентов с БА и здоровых лиц и результаты их статистического сравнения

Пок.	Группы	n	Me (Q ₂₅ :Q ₇₅)	\bar{x} (-95%CI:+95CI)	(Min:Max)	σ	Критерий Манна- Уитни
ДАД	Пациенты БА	44	65,5(60:74)	67(64,5:69,4)	(52:81)	8,1	[U=367,5, p<0,0001]
	Конт.гр.	42	57(51:64)	56,9(54,4:59,4)	(42:73)	8,0	
Ср. АД	Пациенты БА	44	95(91:99)	95(92,9:97,1)	(77,5:116)	6,9	[U=323, p<0,0001]
	Конт.гр.	42	85(83:91)	86,5(84,6:88,4)	(76:99)	6,1	
САД	Пациенты БА	44	125(114,5:130,5)	123(119,7:126,3)	(100:152)	10,9	[U=564, p=0,0019]
	Конт.гр.	42	116(111:120)	116,1(113,4:118,8)	(101:145)	8,6	
АДп	Пациенты БА	44	56(45:67,5)	56,1(52,1:60,1)	(27:75)	13,2	[U=850, p=0,525]
	Конт.гр.	42	56(52:64)	59,2(55,8:62,7)	(46:94)	11,1	

Примечание: \bar{x} (-95%CI:+95CI) – среднее значение и 95% доверительные интервалы для среднего значения; Me(Q²⁵:Q⁷⁵) - медиана (25% квартиль:75% квартиль); (Min:Max) - минимальное и максимальное значение; σ -среднеквадратическое отклонение; жирным выделены статистически достоверные различия

Результаты показателей, характеризующих сердечную деятельность пациентов с БА и здоровых людей контрольной группы, представлены на рисунке 4.2 и в таблице 4.2.

У пациентов с БА ударный объём крови равен медиана 61 мл (54:75,5), что статистически достоверно ниже [$U=365$, $p<0,0001$], чем у здоровых людей в группе контроля, у которых данный показатель составляет 91,5 мл (69:107).

Для пациентов с БА характерен более низкий минутный объем крови, который составляет 4,6 л/мин (3,9:5,5), против 5,9 л/мин (5,0:7,5), установленного у здоровых людей, [$U=432$, $p<0,0001$]. Также у пациентов с БА более низкий

уровень сердечного индекса, который равен медиана 2,3 л/мин/м² (2,0:2,7), в группе контроля данный показатель зафиксирован на уровне медиана 3,0 л/мин/м² (2,5:3,2), [U=441, p<0,0001].

По результатам компрессионной осциллометрии нами установлено, что все анализируемые нами сосудистые показатели пациентов с БА статистически достоверно отличаются от сосудистых показателей, зафиксированных в группе здоровых людей (рисунок 4.2).

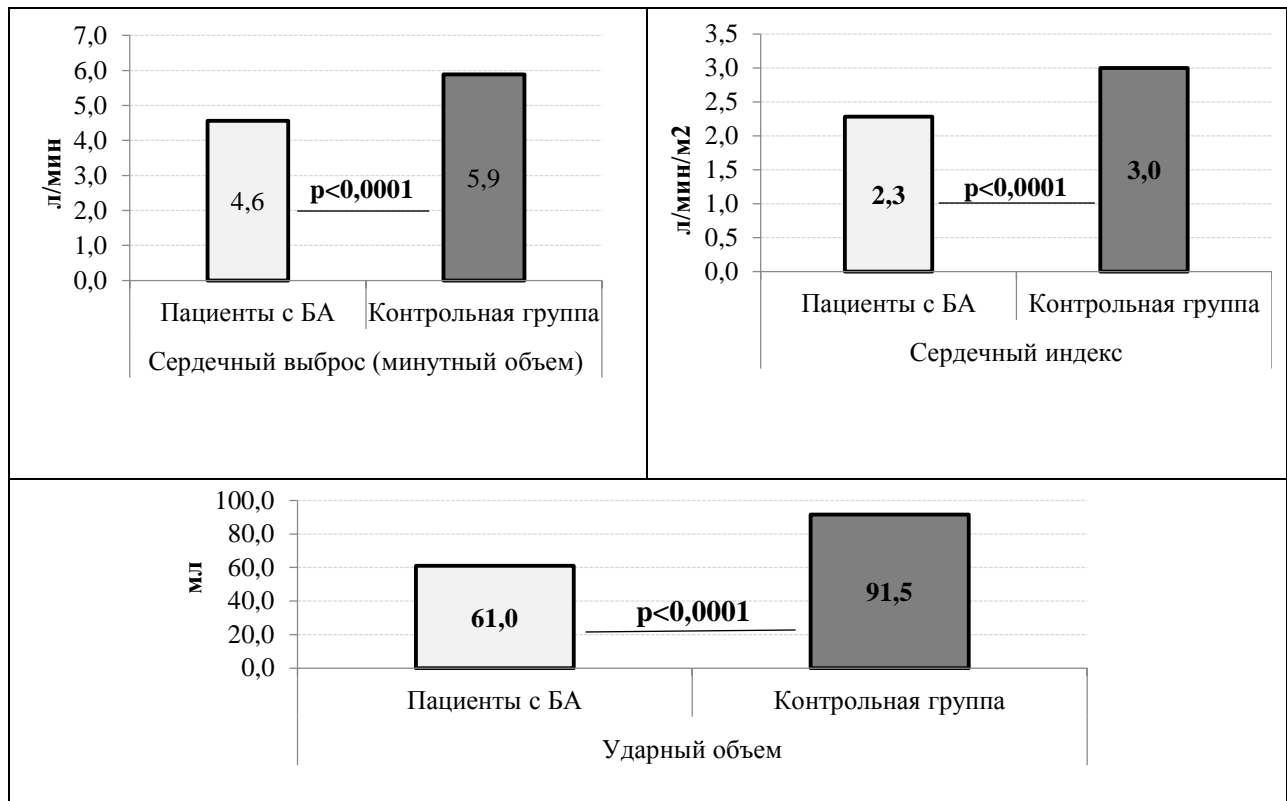


Рисунок 4.2 – Диаграммы медианных значений гемодинамических показателей, характеризующих сердечную деятельность, и имеющих различие между пациентами с БА и контрольной группы

Нулевая статистическая гипотеза об отсутствии различий в частоте сердечных сокращений в группе пациентов с БА и в группе здоровых людей не отвергнута, поскольку рассчитанный критерий Манна-Уитни составляет [U=794,5, p=0,264] (таблица 4.2).

Таблица 4.2 – Показатели, характеризующие сердечную деятельность пациентов с БА и здоровых лиц и результаты их статистического сравнения

Пок-ли	Группы	n	Me(Q25:Q75)	\bar{x} (-95%CI:+95CI)	(Min:Max)	σ	Критерий Манна-Уитни
ЧСС	Пациенты БА	44	71,5(68:76)	74,7(70,3:79)	(51:125)	14,4	[U=794,5, p=0,264]
	Конт.гр.	42	69(64:79)	70,7(67,7:73,7)	(52:90)	9,7	
СВ (МО)	Пациенты БА	44	4,6(3,9:5,5)	4,7(4,3:5,1)	(2,1:7,9)	1,3	[U=432, p<0,0001]
	Конт.гр.	42	5,9(5,0:7,5)	6,2(5,7:6,7)	(3,6:9,9)	1,6	
СИ	Пациенты БА	44	2,3(2,0:2,7)	2,4(2,2:2,6)	(1:5,1)	0,8	[U=441, p<0,0001]
	Конт.гр.	42	3,0(2,5:3,2)	3(2,8:3,2)	(2,1:5,8)	0,6	
УО	Пациенты БА	44	61(54:75,5)	63,9(58,7:69,1)	(29:104)	17,1	[U=365, p<0,0001]
	Конт.гр.	42	91,5(69:107)	89,1(81,1:97,1)	(51:191)	25,8	

Примечание: \bar{x} (-95%CI:+95CI) – среднее значение и 95% доверительные интервалы для среднего значения; Me(Q²⁵:Q⁷⁵) - медиана (25% квартиль:75% квартиль); (Min:Max) - минимальное и максимальное значение; σ -среднеквадратическое отклонение; жирным выделены статистически достоверные различия

Так, диаметр плечевой артерии у пациентов с БА составляет медиана 0,37 см (0,25:0,41), это статистически достоверно ниже, чем в группе контроля, где медиана диаметра плечевой артерии равна 0,4 см (0,38:0,42), [U=571,5, p=0,0022].

Податливость плечевой артерии у пациентов с БА составляет медиана 0,96 мл/мм рт.ст. (0,77:1,28), это статистически достоверно на 0,275 мл/мм рт.ст. ниже, чем в группе здоровых людей, [U=480, p=0,0001] (таблица 4.3).

Скорость пульсовой волны у пациентов с БА составляет медиана 729 см/сек (612:832), что на 87 см/сек выше, чем в контрольной группе, в которой данный сосудистый показатель равен медиана 642 см/сек (526:731), [U=649, p=0,0176], рисунок 4.3.

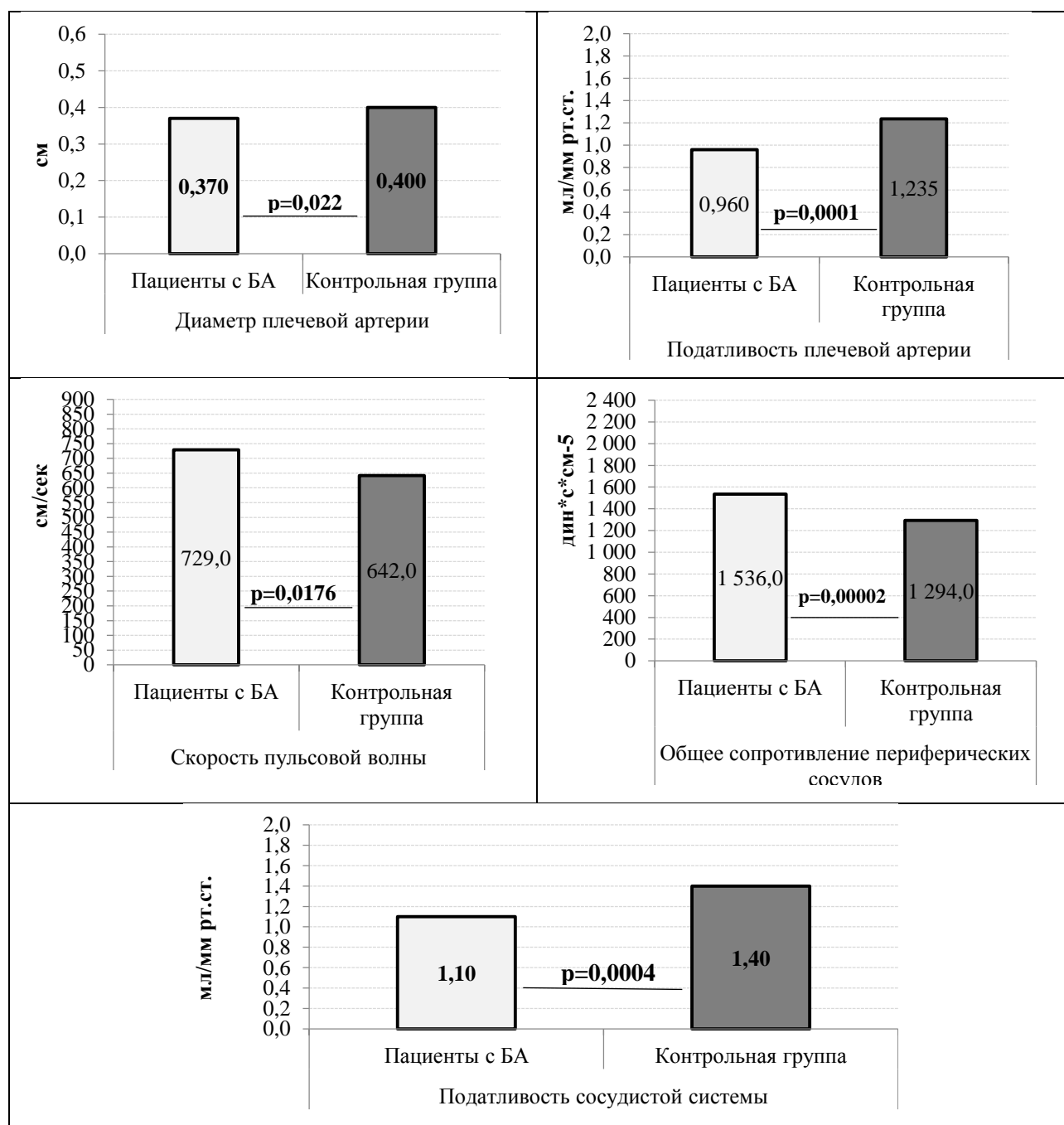


Рисунок 4.3 – Диаграммы медианных значений сосудистых показателей, имеющих различие между пациентами с БА и контрольной группы

Общее периферическое сопротивление сосудов у пациентов с БА зафиксировано на уровне медиана 1536 дин*с*см⁻⁵(1323:2188), что на 242 дин*с*см⁻⁵ больше, чем в группе здоровых людей, [U=423, p=0,00002], у которых данный показатель равен медиана 1294 дин*с*см⁻⁵ (1053:1420).

Таблица 4.3 – Сосудистые показатели пациентов с БА и здоровых лиц и результаты их статистического сравнения

Пок-ли	Группы	n	Me(Q25:Q75)	\bar{x} (-95%CI:+95CI)	(Min:Max)	σ	Критерий Манна-Уитни
Дарт	Пациенты БА	44	0,37(0,25:0,41)	0,343(0,32:0,367)	(0,21:0,46)	0,08	[U=571,5, p=0,0022]
	Конт.гр	42	0,4(0,38:0,42)	0,609(0,447:0,77)	(0,2:1,93)	0,52	
Парт	Пациенты БА	44	0,96(0,77:1,28)	1,08(0,947:1,214)	(0,48:2)	0,44	[U=480, p=0,0001]
	Конт.гр	42	1,235(1,12:1,86)	1,4(1,275:1,525)	(0,6:2)	0,40	
СПВ	Пациенты БА	44	729(612:832)	723,1(664,9:781,4)	(300:1178)	191,6	[U=649, p=0,0176]
	Конт.гр	42	642(526:731)	639,9(583,2:696,5)	(47:1027)	181,7	
ОСПС	Пациенты БА	44	1536(1323:2188)	1697,5(1526,5:1868,4)	(696:3021)	562,2	[U=423, p=0,00002]
	Конт.гр	42	1294(1053:1420)	1239,8(1164,8:1314,7)	(684:1656)	240,6	
ПСС	Пациенты БА	44	1,1(0,9:1,4)	1,2(1,1:1,4)	(0,4:2,9)	0,5	[U=512,5, p=0,0004]
	Конт.гр	42	1,4(1,2:1,9)	1,5(1,4:1,7)	(0,9:2,6)	0,4	

Примечание: \bar{x} (-95%CI:+95CI) – среднее значение и 95% доверительные интервалы для среднего значения; Me(Q²⁵:Q⁷⁵) - медиана (25% квартиль:75% квартиль); (Min:Max) - минимальное и максимальное значение; σ -среднеквадратическое отклонение; Cv - коэффициент вариации; жирным выделены статистически достоверные различия

Сосудистый показатель, характеризующий податливость сосудистой системы у пациентов с БА - медиана 1,1 мл/мм рт.ст. (0,9:1,4), это на 0,3 мл/мм рт.ст. ниже, чем в группе здоровых людей, [U=512,5, p=0,0004].

По нашему мнению, выше представленные различия в гемодинамических показателях обусловлены типом гемодинамики, которая сформирована в изучаемых группах.

В группе пациентов с БА преобладают пациенты с гипокинетическим типом кровообращения, число которых составляет 24 человека – 54,6% (38,9:69,6), число человек с нормокинетическим типом равно 14 человек – 31,8% (18,6:47,6) и с гиперкинетическим типом 6 пациентов – 13,6% (5,2:27,4).

В контрольной группе больше всего людей с гиперкинетическим типом кровообращения 20 человек – 47,6% (32,0:63,6).

С нормокинетическим и гипокинетическим типом 16 человек – 38,1% (23,6:54,4) и 6 человек 14,3% (5,4:28,5), соответственно.

4.2. Анализ наличия и силы корреляционных связей между концентрацией АДМА и гемодинамическими показателями в изучаемых группах

Для анализа наличия и силы взаимосвязей между концентрацией асимметричного диметиларгинина и описанными выше гемодинамическими показателями, полученными от больных бронхиальной астмой, и здоровых людей использован расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Из результатов данного корреляционного анализа следует, что между показателями артериального давления и концентрацией АДМА у пациентов с БА прослеживается статистически достоверная прямая зависимость.

Между уровнем САД и концентрацией АДМА установлена прямая, заметной силы корреляционная связь [Spearman – $R = 0,586$, $t(N-2) = 4,69$, $p = 0,00003$].

Между средним АД, пульсовым АД и уровнем АДМА выявлена прямая, умеренной силы корреляционная связь Spearman – $R = 0,484$, $t(N-2) = 3,58$, $p = 0,00088$] и [Spearman – $R = 0,393$, $t(N-2) = 2,77$, $p = 0,0082$], соответственно.

Статистически достоверной связи между ДАД и концентрацией асимметричного диметиларгинина нами не установлено [Spearman – $R = 0,107$, $t(N-2) = 0,69$, $p = 0,491$] (рисунок 4.4).

Следует отметить, что в группе контроля статистически достоверных корреляционных связей между показателями артериального давления и концентрацией АДМА не установлено (таблица 4.4).

Следовательно, у пациентов с БА при росте САД, среднего АД и пульсового АД наблюдается увеличение в крови концентрации АДМА, и напротив в контроле

данной взаимосвязи не установлено, это, по нашему мнению, быть следствием нарушенной функции эндотелия.

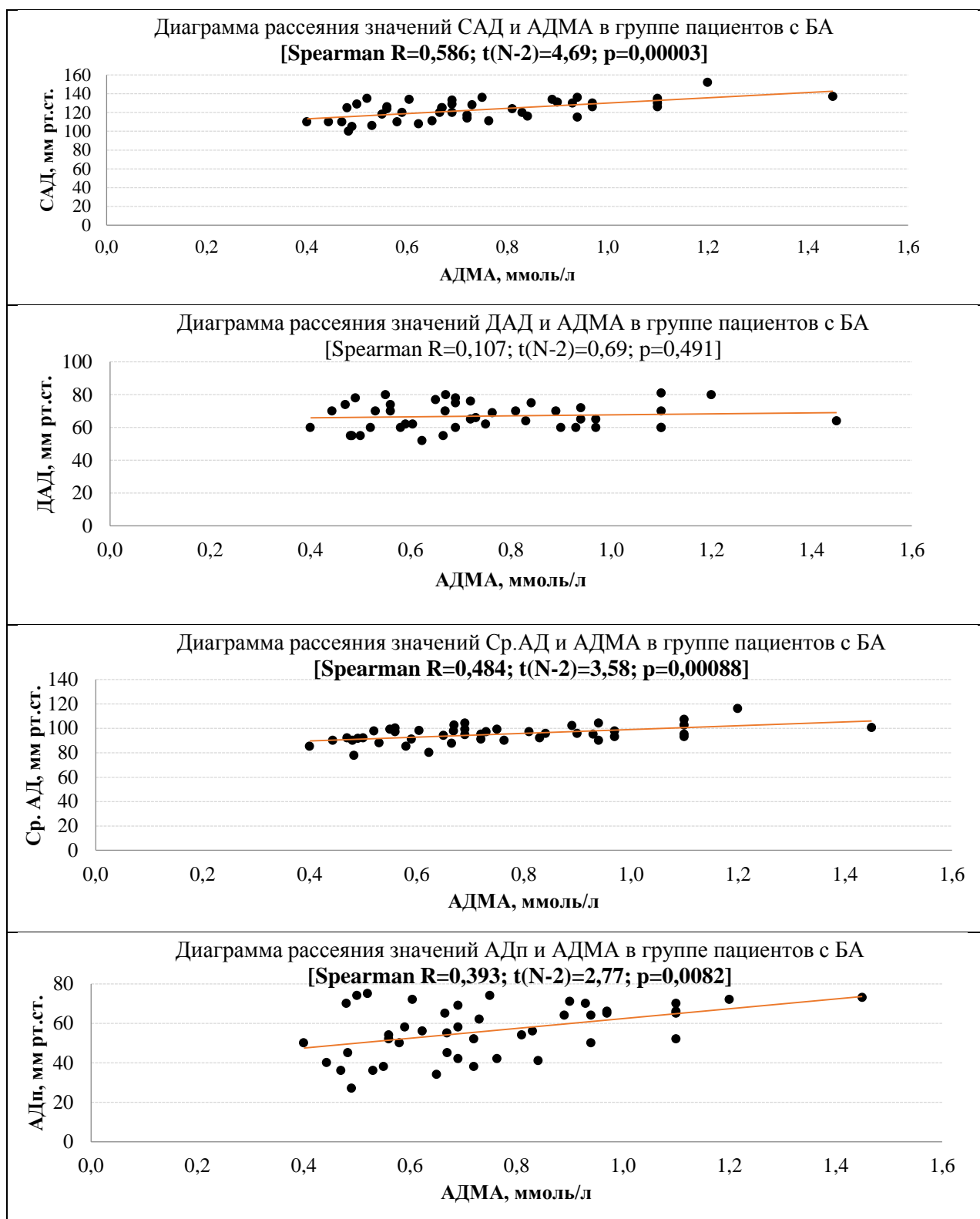


Рисунок 4.4 – Диаграммы рассеяния и результаты ранговых корреляций Spearman между показателями артериального давления и АДМА, ммоль/л у пациентов с БА

Из результатов, представленных на рисунке 4.5, следует, что у пациентов с бронхиальной астмой выявлена статистически достоверная, обратная корреляционная связь между показателями, характеризующими сердечную деятельность и концентрацией АДМА. Исключением является отсутствие статистически достоверной взаимосвязи между ЧСС и АДМА.

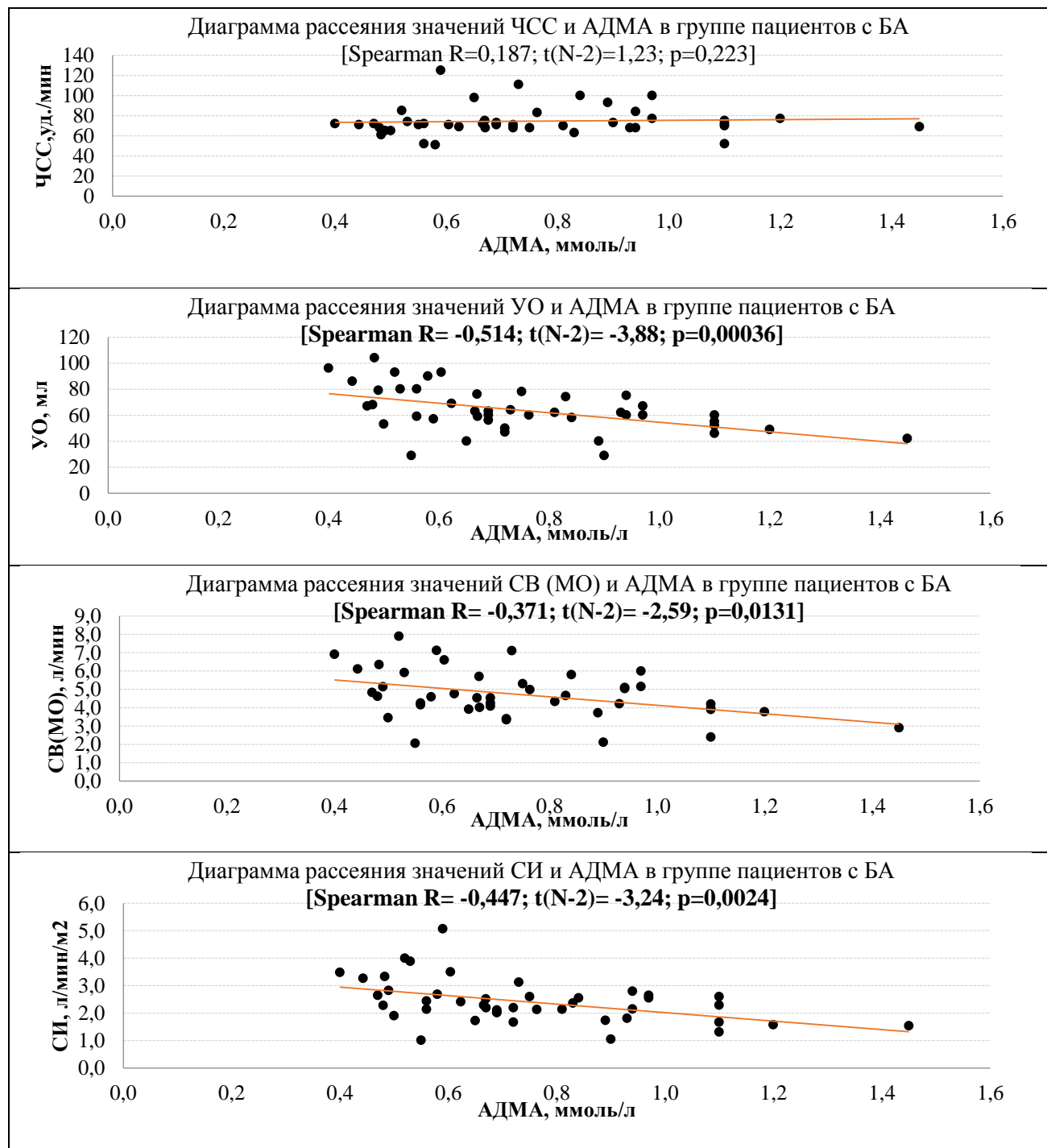


Рисунок 4.5 – Диаграммы рассеяния и результаты ранговых корреляций Spearman между показателями, характеризующими сердечную деятельность и АДМА, моль/л у пациентов с БА

Таким образом, между уровнем ударного объема крови и концентрацией АДМА в крови пациентов с БА установлена обратная, заметной силы корреляционная связь [Spearman – $R=-0,514$, $t(N-2)=-3,88$, $p=0,00036$]. Между минутным объемом крови и сердечным индексом выявлены обратные, умеренной силы корреляционные связи [Spearman – $R=-0,371$, $t(N-2)=-2,59$, $p=0,0131$] и [Spearman – $R=-0,447$, $t(N-2)=-3,24$, $p=0,0024$], соответственно. Из данных, представленных в таблице 4.4, следует, что в контрольной группе взаимосвязей между показателями, характеризующими сердечную деятельность, и концентрацией АДМА не выявлено.

Следовательно, можно отметить, что у пациентов с бронхиальной астмой при снижении показателей, характеризующих сердечную деятельность, происходит увеличение в крови концентрации АДМА, а это мы можем связать с эндотелиальной дисфункцией, как следствие оксидативного стресса.

Анализ корреляционных связей между сосудистыми показателями и концентрацией АДМА дал следующие результаты. Статистически достоверные корреляционные связи, между сосудистыми показателями и концентрацией АДМА в крови здоровых людей нами не выявлено (таблица 4.4). И напротив, в группе пациентов с БА мы установили наличие, статистически достоверных как обратных, так и прямых корреляционных связей между сосудистыми показателями и концентрацией АДМА.

Диаметр артерий пациентов с БА имеет обратную, умеренной силы корреляционную связь с концентрацией АДМА [Spearman – $R=-0,486$, $t(N-2)=-3,61$, $p=0,0008$] (рисунок 4.6). Между уровнем Парк и податливостью сосудистой системы пациентов с БА установлены обратные, заметной силы корреляционные связи с уровнем АДМА в плазме крови [Spearman – $R=-0,575$, $t(N-2)=-4,55$, $p=0,00004$] и [Spearman – $R=-0,587$, $t(N-2)=-4,71$, $p=0,00003$], соответственно.

Скорость пульсовой волны имеет статистически достоверную, прямую, умеренной силы, корреляционную связь с концентрацией АДМА в плазме крови пациентов с БА [Spearman $R=0,388$, $t(N-2)=2,73$, $p=0,0091$].

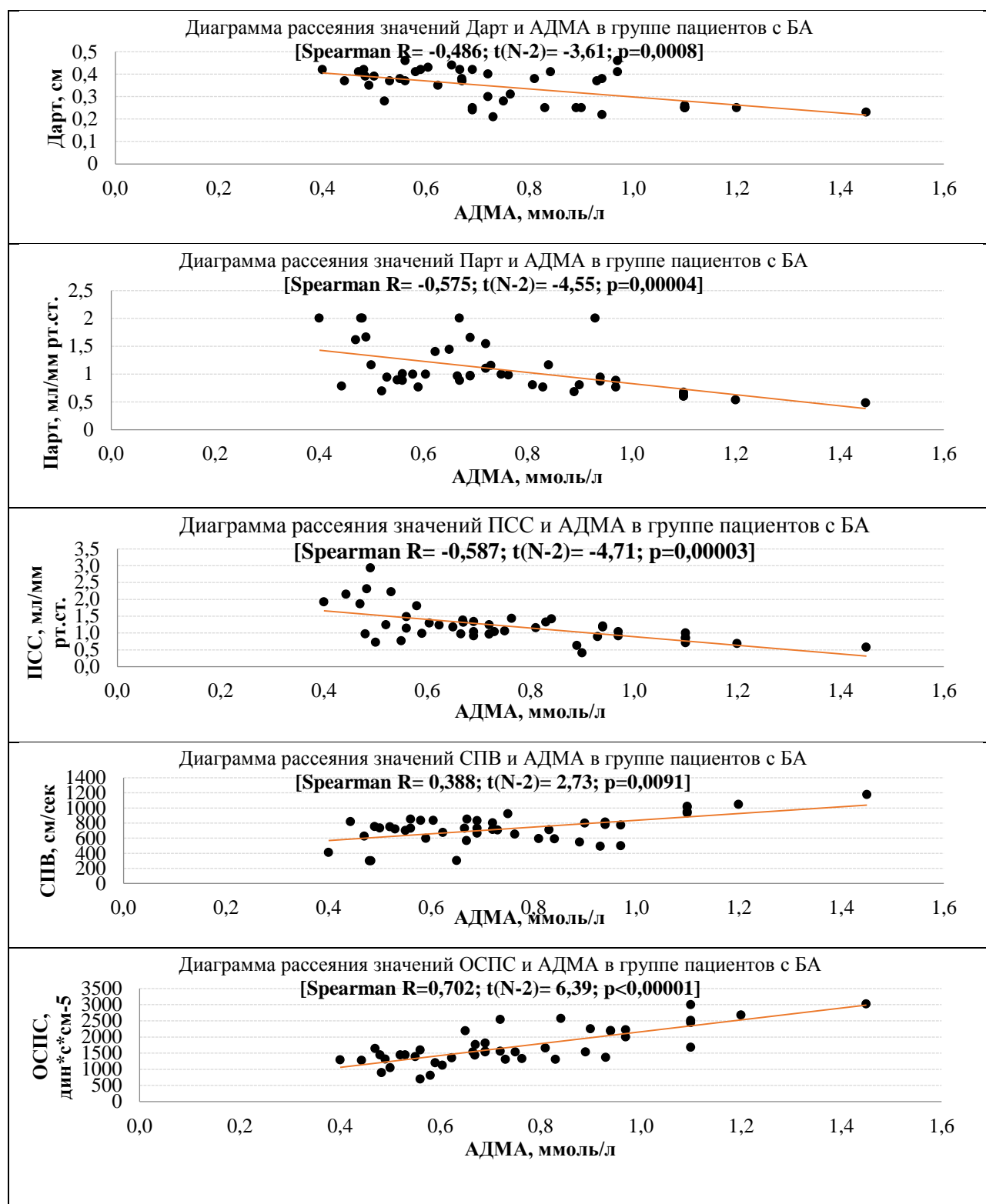


Рисунок 4.6 – Диаграммы рассеяния и результаты ранговых корреляций Spearman между сосудистыми показателями и АДМА, ммоль/л у пациентов с БА

Между общим сопротивлением периферических сосудов пациентов с БА и концентрацией АДМА нами также установлена статистически достоверная, прямая, с высокой силой, корреляционная связь [Spearman – $R=0,702$, $t(N-2)=6,39$, $p<0,00001$] (рисунок 4.6).

Таблица 4.4 – Результаты ранговой корреляции Спирмена гемодинамических показателей и концентрации АДМА в плазме крови здоровых людей

Коррелируемые показатели	n	R	t(N-2)	p
ДАД, мм рт.ст. & АДМА, ммоль/л	42	-0,02	-0,16	0,88
Ср АД, мм рт.ст. & АДМА, ммоль/л	42	-0,13	-0,81	0,42
САД, мм рт.ст. & АДМА, ммоль/л	42	-0,19	-1,20	0,24
АДп, мм рт.ст.& АДМА, ммоль/л	42	-0,06	-0,40	0,69
ЧСС, уд./мин & АДМА, ммоль/л	42	0,06	0,36	0,72
СВ (МО), & АДМА, ммоль/л	42	-0,26	-1,71	0,09
СИ, л/мин/м ² & АДМА, ммоль/л	42	-0,02	-0,10	0,92
УО, мл & АДМА, ммоль/л	42	-0,22	-1,41	0,17
Дарт, см & АДМА, ммоль/л	42	-0,19	-1,20	0,24
Парт, мл/мм рт.ст. & АДМА, ммоль/л	42	0,08	0,50	0,62
СПВ, см/сек & АДМА, ммоль/л	42	-0,08	-0,52	0,61
ПСС, мл/мм рт.ст. & АДМА, ммоль/л	42	-0,20	-1,31	0,20
ОСПС, дин*с*см-5 & АДМА, ммоль/л	42	-0,06	-0,37	0,71
Примечание: n – число людей; R – ранговый коэффициент корреляции Спирмена; t(N-2) – значение критерия Стьюдента для числа степеней свобода n-2; p - уровень значимости				

4.3. Анализ гемодинамических показателей в зависимости от клинико-anamnestических характеристик пациентов с бронхиальной астмой

Статистические расчеты влияния наследственной отягощенности бронхиальной астмы на гемодинамические показатели пациентов представлены в приложении 1 и на рисунках 4.7-4.9. Из этих результатов следует, что между здоровыми людьми и пациентами с отягощенной и не отягощенной наследственностью статистически достоверные различия выявлены в уровне ДАД, САД, Ср.АД, СВ(МО), СИ, УО, Дарт, Парт, ПСС и ОСПС, что подтверждено расчетами критерия Kruskal-Wallis. А из последующего попарного сравнения, с использованием расчета z-критерия Данна определено, наличие

статистически достоверных различий только с результатами, полученными от здоровых людей контрольной группы.

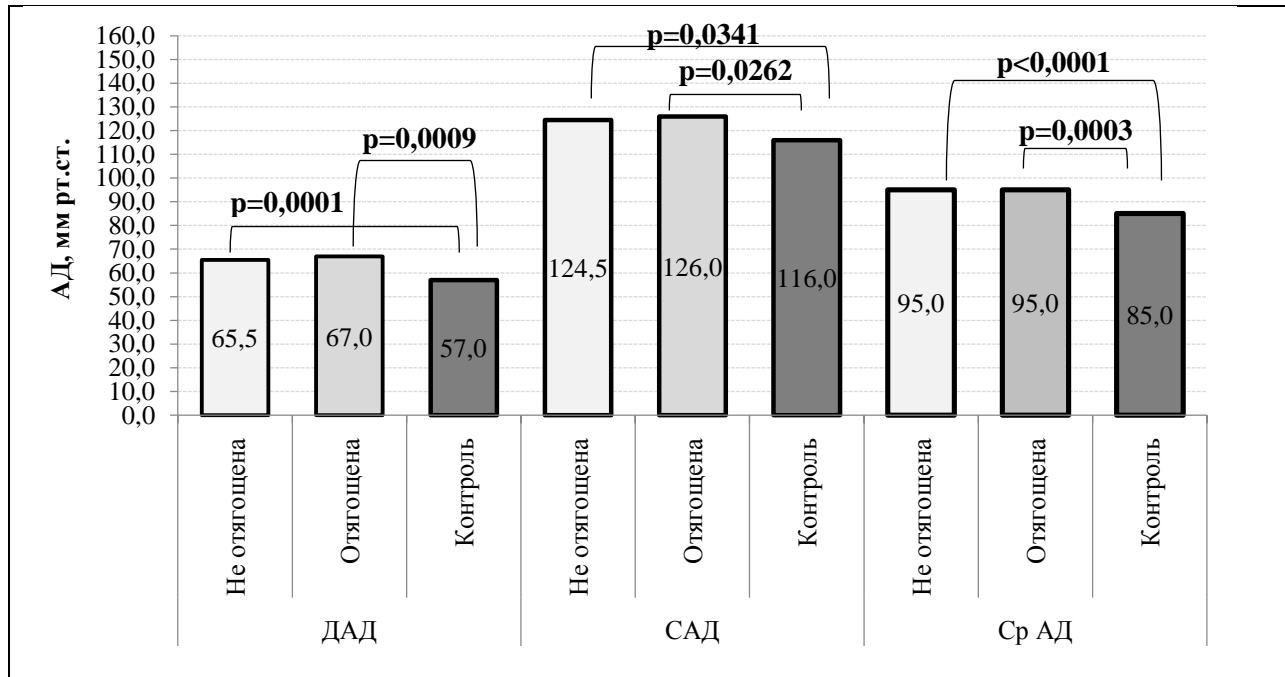


Рисунок 4.7 – Диаграммы медианных значений показателей артериального давления у пациентов с разной отягощенностью БА и контрольной группы

Все вышеперечисленные гемодинамические показатели не отличаются в группах пациентов с отягощенной и не отягощенной наследственностью, но статистически достоверно отличаются от показателей, зафиксированных у здоровых людей.

Исключением является отсутствие статистически достоверного различия в уровне Дарт между пациентами с неотягощенной БА и контролем [$z=2,37$, $p=0,0535$].

На уровень таких гемодинамических показателей, как АДп, ЧСС и СПВ наличие бронхиальной астмы и её наследственная отягощенность статистически достоверного влияния не оказывает.

Из представленных результатов следует, что наличие наследственной отягощенности бронхиальной астмы не оказывает статистически достоверного влияния на уровень гемодинамических показателей, полученных компрессионной осциллометрией. Поскольку мы не установили ни одного статистически

достоверного различия в гемодинамических показателях между пациентами с отягощенной и не отягощенной наследственностью (приложение А).

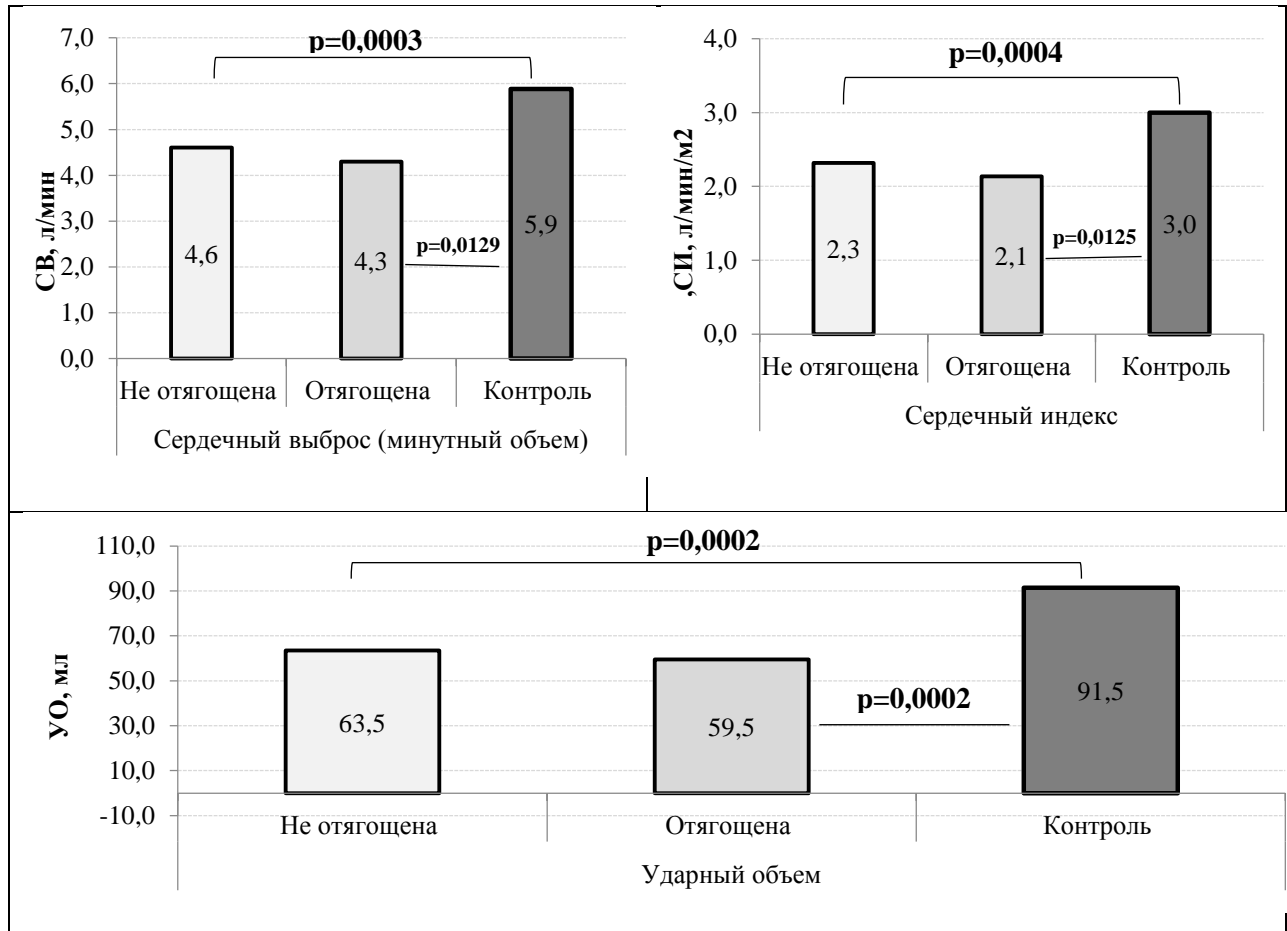


Рисунок 4.8 – Диаграммы медианных значений показателей, характеризующих сердечную деятельность пациентов с разной отягощенностью БА и контрольной группы

Клинико-анамнестический фактор – продолжительность течения бронхиальной астмы оказывает следующее влияние на гемодинамику. В соответствии с данными представленными в приложении Б и на рисунке 4.10 между пациентами с продолжительностью БА «До 5 лет», «5-10 лет» и «Более 10 лет» статистически достоверных различий в уровнях ДАД и Ср.АД не установлены, но относительно здоровых людей у данных групп пациентов выявлены более высокие показатели ДАД и Ср.АД.

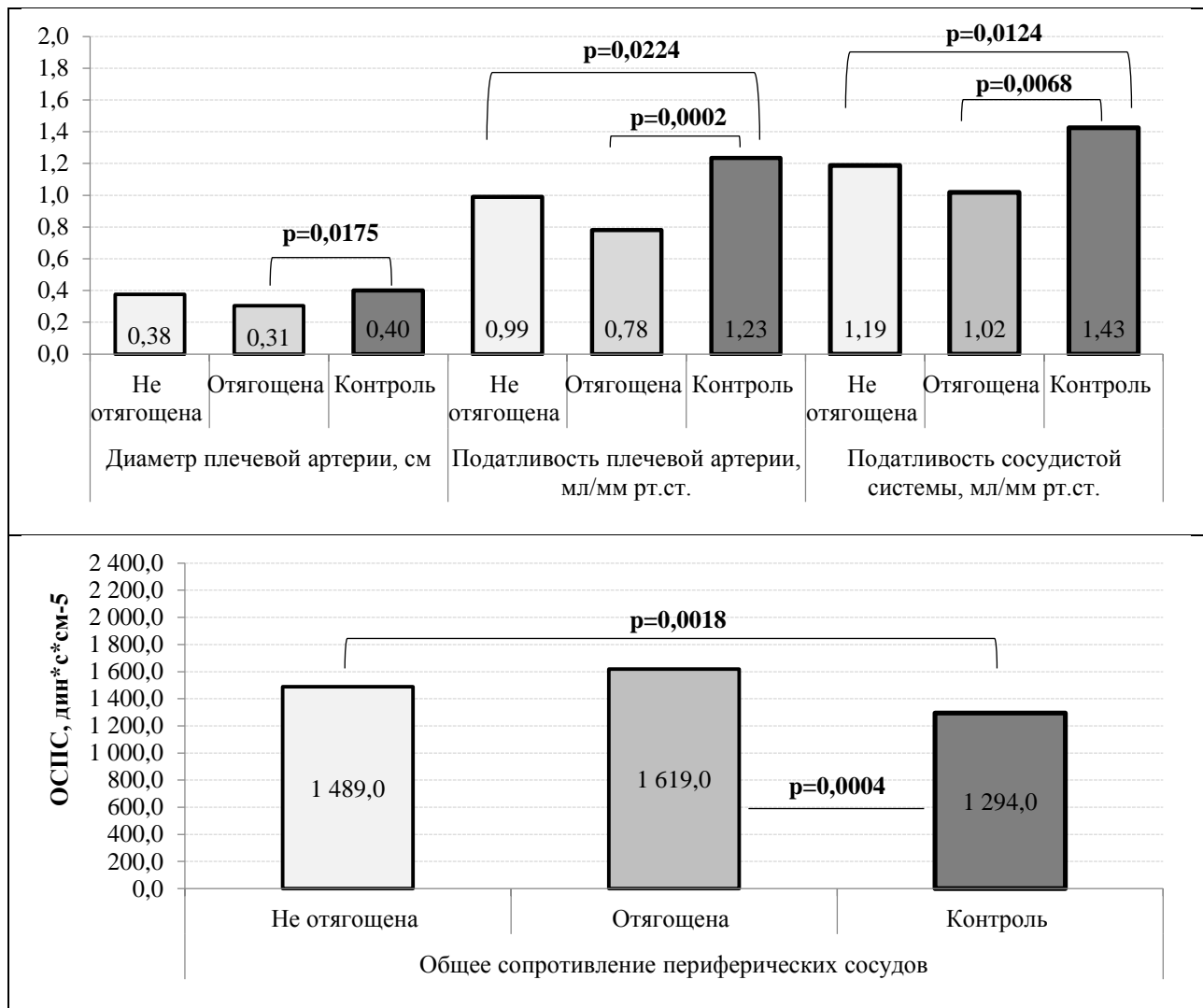


Рисунок 4.9 – Диаграммы медианных значений сосудистых показателей у пациентов с разной отягощенностью БА и контрольной группы

Более высокие цифры САД относительно контрольной группы определены у пациентов с продолжительностью БА «Более 10 лет», [$z=2,68$, $p=0,0439$]. На уровень пульсового давления длительность течения БА статистически достоверного влияния не оказывает, что подтверждается расчетом критерия [Kruskal-Wallistest: $H(df=3, N=86) = 1,138$, $p=0,768$] (приложение Б).

В зависимости от продолжительности течения БА выявлены следующие особенности показателей, характеризующих сердечную деятельность. Уровень СВ (МО) статистически достоверно ниже в группах «До 5 лет», «5-10 лет» и «Более 10 лет» относительно контроля, приложение Б и рисунок 4.11. Однако, между группами «До 5 лет», «5-10 лет» и «Более 10 лет» статистически достоверных различий не установлено.

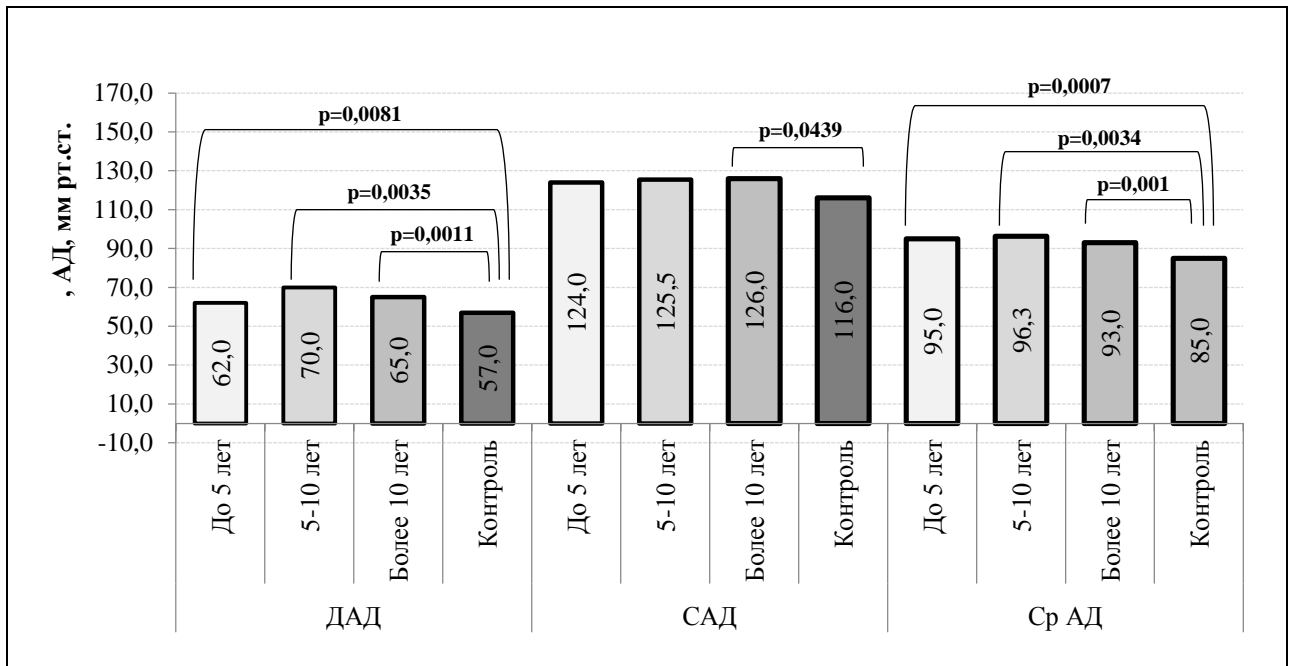
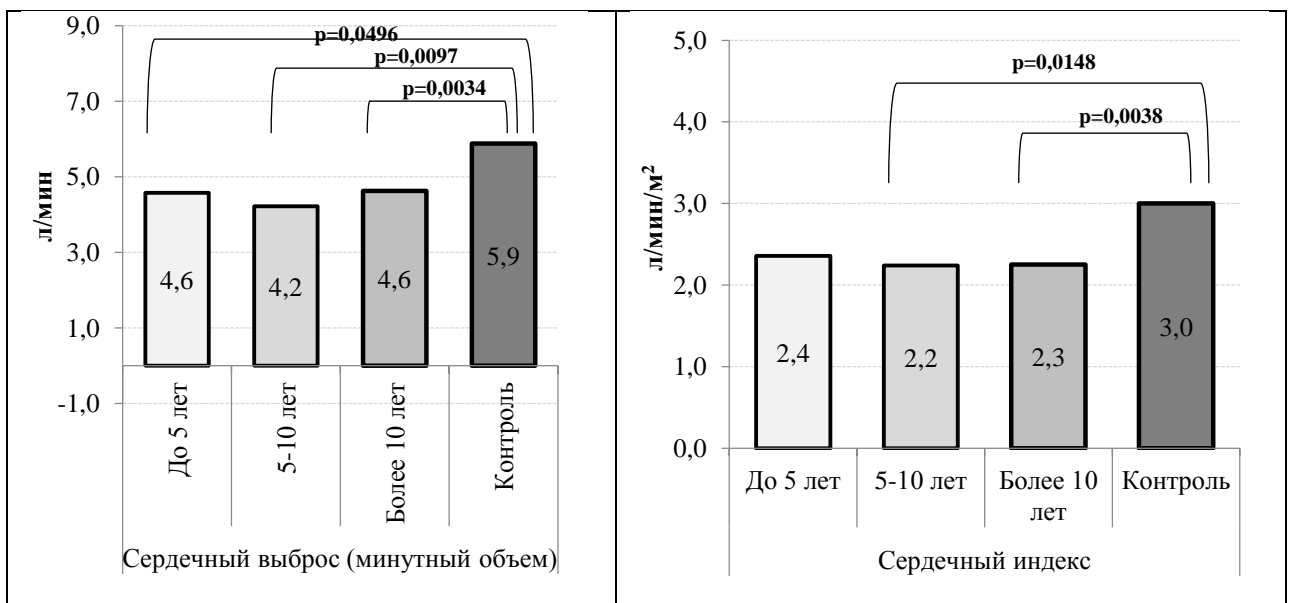


Рисунок 4.10 – Диаграммы медианных значений показателей артериального давления у пациентов с разной продолжительностью БА и контрольной группы

Различие в уровне сердечного индекса зафиксировано между пациентами с продолжительностью БА «5-10 лет», «Более 10 лет» и контролем [$z=3,03$, $p=0,0148$] и [$z=3,42$, $p=0,0038$], соответственно. Уровень СИ у пациентов с продолжительностью БА до 5 лет и контрольной группой статистически достоверно не отличается, [$z=2,61$, $p=0,0545$]. Ударный объем у пациентов с БА относительно контроля ниже, но между анализируемой продолжительностью течения БА статистически достоверных различий не выявлено.



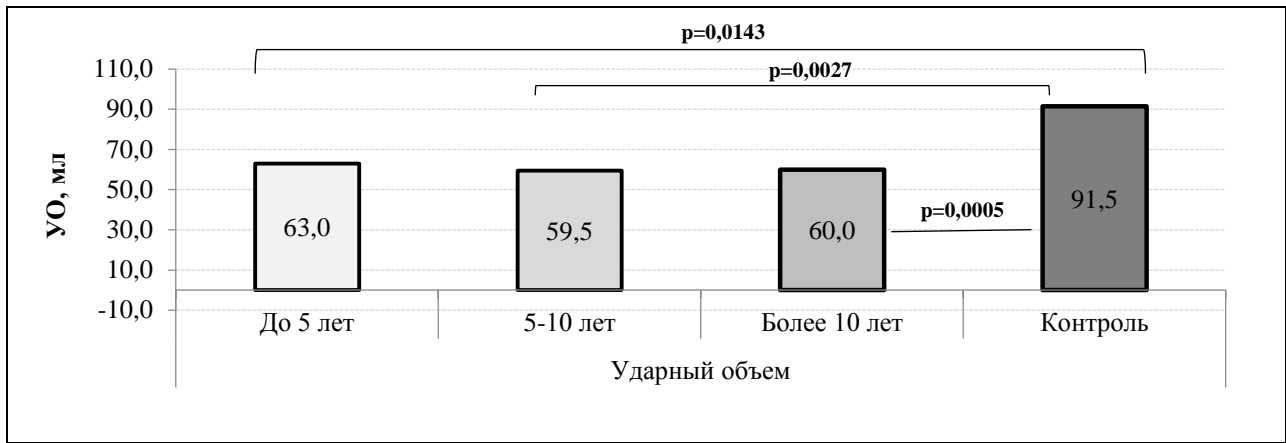


Рисунок 4.11 – Диаграммы медианных значений показателей, характеризующих сердечную деятельность пациентов с разной продолжительностью БА и контрольной группы

Анализ влияния продолжительности течения БА на сосудистые показатели имеют следующие результаты. Так, из данных представленных в приложении Б и рисунке 4.12, следует, что наименьший диаметр плечевой артерии, как относительно здоровых людей контрольной группы, так и пациентов с продолжительностью БА до 5 лет характерен для пациентов с продолжительностью БА более 10 лет медиана 0,28 см (0,25:0,38), [$z=3,28$, $p=0,0063$] и [$z=2,64$, $p=0,0495$], соответственно.

Наряду с этим, у пациентов с продолжительностью БА «5-10 лет» диаметр плечевой артерии – 0,35 см (0,25:0,37) статистически достоверно ниже, чем у здоровых людей контрольной группой [$z=3,62$, $p=0,0017$], и пациентов с продолжительностью БА до 5 лет [$z=3,03$, $p=0,0144$], у которых данный показатель составляет медиана 0,405 см (0,375:0,42). Между пациентами с продолжительностью БА «5-10 лет» и «Более 10 лет», а также между пациентами с БА до 5 лет и контрольной группой статистически достоверных различий в уровне Дарт не установлено [$z=0,64$, $p=1,0$] и [$z=0,37$, $p=1,0$], соответственно.

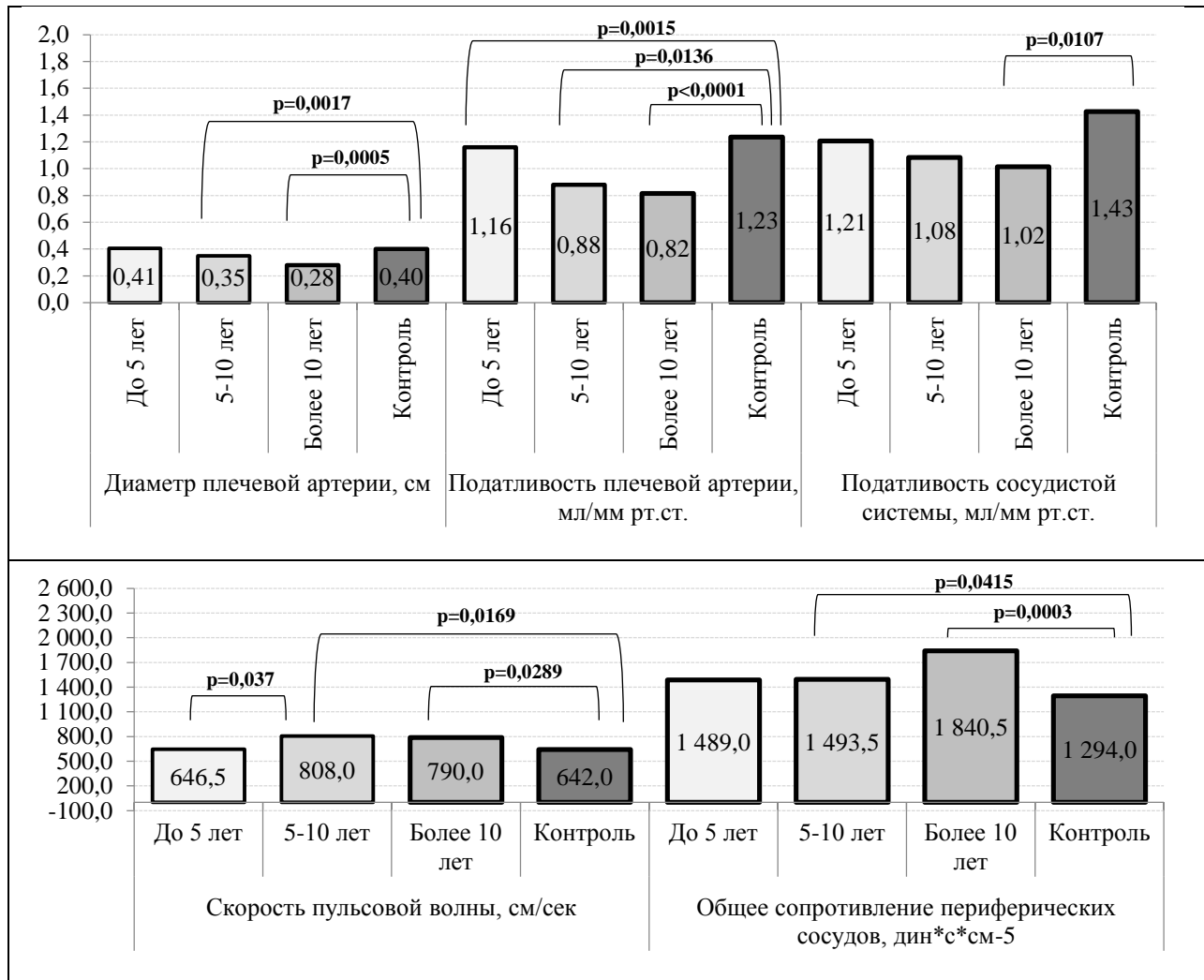


Рисунок 4.12 – Диаграммы медианных значений сосудистых показателей у пациентов с разной продолжительностью БА и контрольной группы

Более низкий показатель Парт характерен для пациентов с продолжительностью БА более 10 лет медиана 0,815 мл/мм рт.ст. (0,25:0,37), как относительно пациентов с продолжительностью БА до 5 лет медиана 1,16 мл/мм рт.ст. (0,965:1,825), [z=3,66, p=0,0015], так и относительно группы контроля, [z=4,88, p<0,00001]. У пациентов с продолжительностью БА «5-10 лет» уровень Парт составляет медиана 0,88 мл/мм рт.ст. (0,78:1,15), что статистически достоверно ниже, чем у здоровых людей, [z=3,05, p=0,0136] и статистически не отличается от уровня установленного в группе «До 5 лет», [z=2,18, p=0,1747] и «Более 10 лет», [z=1,04, p=1,0].

Скорость пульсовой волны у пациентов с продолжительностью БА «Более 10 лет» составляет медиана 790 см/сек (711:931), а у пациентов с

продолжительностью БА «5-10 лет» медиана 808 см/сек (707:850), что статистически достоверно выше, чем у здоровых людей в группе контроля, $[z=2,82, p=0,0289]$ и $[z=2,99, p=0,0169]$, а также выше в сравнении с пациентами у которых продолжительность БА до 5 лет медиана 646,5 см/сек (530,5:730,5), $[z=2,65, p=0,049]$ и $[z=2,73, p=0,0377]$.

Статистические различия в уровне податливости сосудистой системы установлены только между пациентами, у которых продолжительность БА более 10 лет и контрольной группой, $[z=3,13, p=0,0107]$, в остальных парах сравнения статистически достоверных различий не выявлено (приложение Б).

Общее сопротивление периферических сосудов у пациентов с продолжительностью БА более 10 лет составляет медиана 1840,5 дин*с*см⁻⁵ (1446:2219), что статистически достоверно, выше чем у здоровых людей, $[z=4,08, p=0,0003]$. У пациентов с продолжительностью БА «5-10 лет» данный показатель равен медиана 1493,5 дин*с*см⁻⁵ (1316:2254), что выше только в сравнении с группой контроля, $[z=2,7, p=0,0415]$. В других парах сравнения статистически достоверных различий не установлено.

Таким образом, на анализируемые показатели артериального давления и показатели, характеризующие сердечную деятельность, продолжительность течения БА не влияет. Однако, на ряд анализируемых сосудистых показателей (Дарт, Парт, СПВ) продолжительность БА имеет статистически достоверное влияние, что подтверждается количественными различиями в данных показателях у пациентов с разной продолжительностью БА. И наиболее неблагоприятные значения Дарт, Парт, СПВ зафиксированы у пациентов с длительностью БА 10 лет и более и 5-10 лет, относительно пациентов с продолжительностью БА до 5 лет.

Фенотипические особенности течения БА оказали следующее влияние на гемодинамические показатели, так у пациентов с ожирением и смешанной БА уровень ДАД и Ср.АД статистически достоверно выше, чем у здоровых людей контрольной группы, $[z=3,62, p=0,0018]$ и $[z=4,22, p=0,0001]$, соответственно, приложение В. Систолическое АД в группе пациентов с ожирением составляет

медиана 130 мм рт.ст.(711:931), рисунок 4.13, что статистически достоверно выше, чем у здоровых людей контрольной группы, [$z=3,73$, $p=0,0012$]. При сравнении уровня САД в группе пациентов с ожирением с уровнем САД у пациентов со смешанной и аллергической формой БА статистически достоверных различий не установлено, также как и не выявлено различий между двумя последними группами пациентов и контролем.

Установленный в исследуемых группах уровень АДп статистически достоверно не различается, что подтверждается расчетом критерия [Kruskal-Wallistest: $H(df=3, N=86) = 4,082$, $p=0,253$] (приложение В).

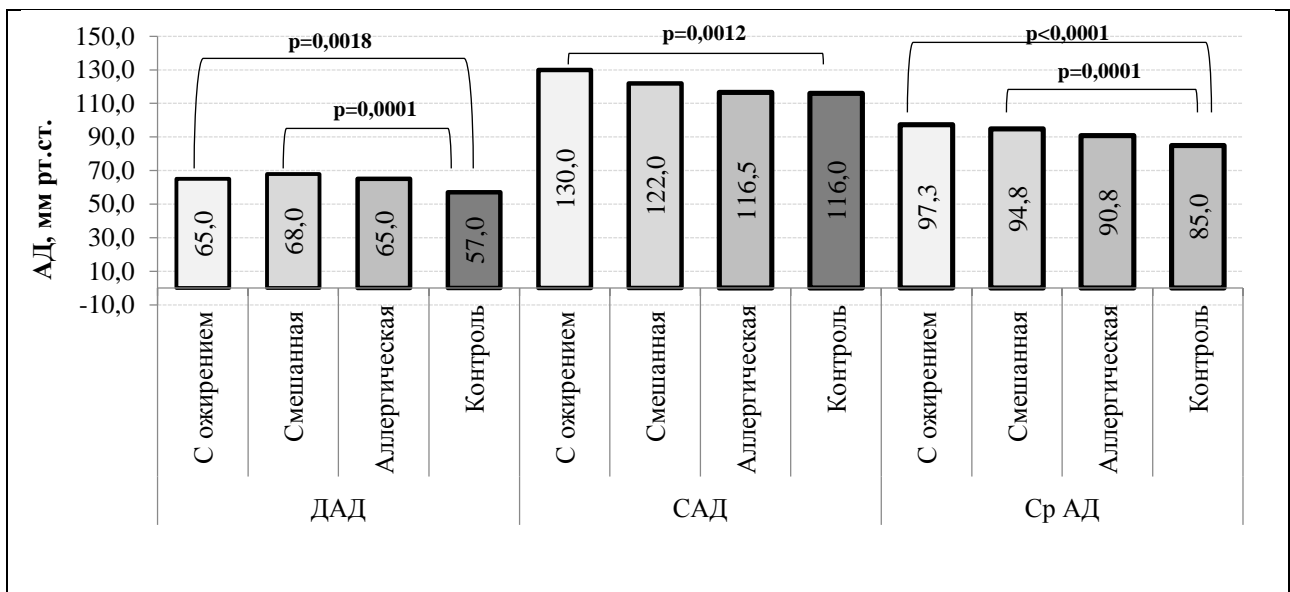


Рисунок 4.13 – Диаграммы медианных значений показателей артериального давления у пациентов с разным фенотипом БА и контрольной группы

Из данных, представленных в приложении В и на рисунке 4.14, следует, что СВ (МО) у пациентов с ожирением и со смешанной формой БА составляет медиана 4,2 л/мин (3,8:5,0) и 4,5 л/мин (3,9:6,1), соответственно, что статистически достоверно ниже, чем в группе контроля, [$z=4,22$, $p=0,0001$] и [$z=3,17$, $p=0,0091$]. У пациентов с аллергической БА уровень СВ(МО) равен медиана 5,1 л/мин (4,7:5,8), этот уровень статистически не отличается от результатов представленных в других фенотипах БА, а также в контроле.

Различия в уровнях сердечного индекса и ударного объема сердца имеют идентичное направление, что и представленные выше результаты анализа

СВ(МО), а именно у пациентов с ожирением и со смешанной формой БА СИ и УО статистически достоверно ниже, чем у здоровых людей из контрольной группы (рисунок 4.14).

Установленный в исследуемых группах уровень ЧСС статистически достоверно не различается, что подтверждается расчетом критерия [Kruskal-Wallistest: $H(df=3, N=86) = 4,298, p=0,231$] (приложение В).

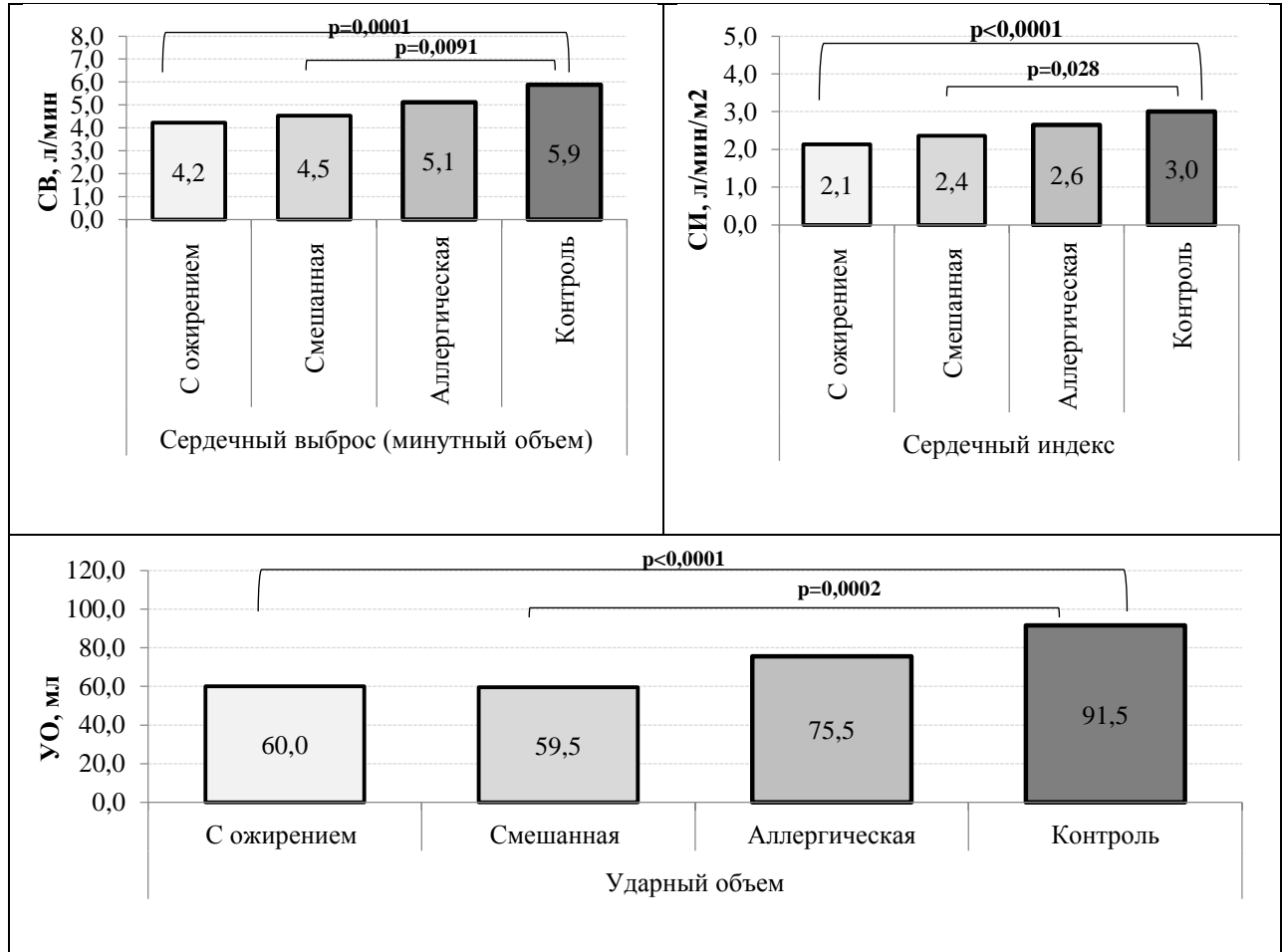


Рисунок 4.14 – Диаграммы медианных значений показателей, характеризующих сердечную деятельность пациентов с разным фенотипом БА и контрольной группы

Сосудистые показатели в зависимости от фенотипа БА имеют следующие особенности (рисунок 4.15). Так у пациентов с ожирением диаметр плечевой артерии составляет медиана 0,25 см (0,25:0,28), что статистически достоверно ниже, чем у пациентов со смешанной БА медиана 0,405 см (0,37:0,42), [$z=3,58,$

$p=0,002$] и меньше, чем у здоровых людей медиана 0,40 см (0,38:0,42), [$z=4,58$, $p<0,00001$] (приложение В).

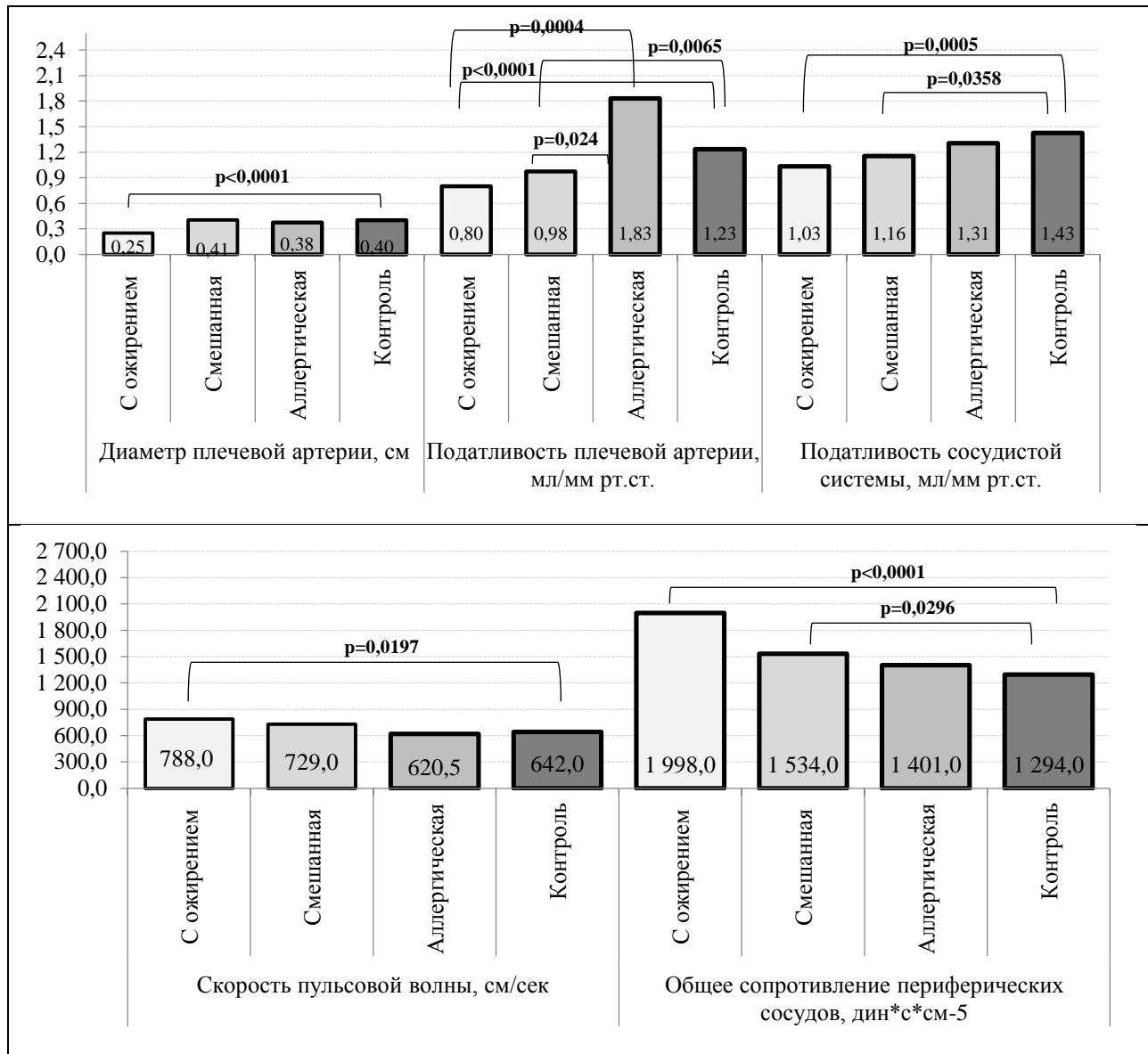


Рисунок 4.15 – Диаграммы медианных значений сосудистых показателей у пациентов с разным фенотипом БА и контрольной группы

Податливость плечевой артерии у пациентов с ожирением составляет медиана 0,8 мл/мм рт.ст. (0,6:0,97), а у пациентов со смешанной формой БА медиана 0,98 мл/мм рт.ст. (0,78:1,16), это статистически достоверно ниже, чем у здоровых людей в группе контроля, [$z=4,65$, $p<0,00001$] и [$z=3,27$, $p=0,0065$], соответственно. Также уровень Парт, установленный у пациентов с ожирением и со смешанной формой БА, ниже, чем у пациентов с аллергической формой, у

которых он составляет 1,83 мл/мм рт.ст. (1,17:2,0), [z=3,98, p=0,0004] и [z=2,88, p=0,0241], соответственно.

Скорость пульсовой волны у пациентов с ожирением равна медиана 788 см/сек (666:947) этот уровень статистически достоверно выше, но только относительно группы контроля, [z=2,94, p=0,0197].

Податливость сосудистой системы статистически достоверно ниже у пациентов с ожирением – медиана 1,03 мл/мм рт.ст. (0,7:1,2) и смешанной формы БА – медиана 1,2 мл/мм рт.ст. (1,0:1,4) относительно здоровых людей из группы контроля [z=3,95, p=0,0005] и [z=2,75, p=0,0358]. А также у этих двух групп пациентов более высокий уровень общего сопротивления периферических сосудов в сравнении с уровнем, установленным в группе контроля (рисунок 4.15).

Анализ показателей артериального давления в зависимости от тяжести течения БА имеют следующие результаты. Уровень ДАД у пациентов с тяжелой и средней тяжестью БА равен медиана 65,5 мм рт.ст. (60,0:75) и 69,5 мм рт.ст. (60,0:75), соответственно, что выше, чем у здоровых людей в группе контроля [z=3,69, p=0,0013] и [z=4,21, p=0,0002] и не отличается от цифр ДАД, установленных у пациентов с легкой формой БА, приложение Г. Наиболее высокий уровень САД равный медиана 133 мм рт.ст. (128:135) установлен у пациентов с тяжелым течением БА, как относительно группы контроля, [z=4,79, p<0,00001], так и относительно пациентов со средней [z=2,9, p=0,0022], так и легкой формой БА, [z=3,85, p=0,0007].

Показатель среднего АД у пациентов с тяжелой формой БА составляет 99 мм рт.ст. (95,5:102,5), что статистически достоверно выше, чем у здоровых людей контрольной группы [z=5,46, p<0,00001] и выше, чем у пациентов с легкой формой БА [z=3,18, p=0,0088] (рисунок 4.16). У пациентов со средней тяжестью БА показатель Ср.АД равен медиана 94,3 мм рт.ст. (91,5:97,5), что выше только в сравнении с контролем [z=4,06, p=0,0003].

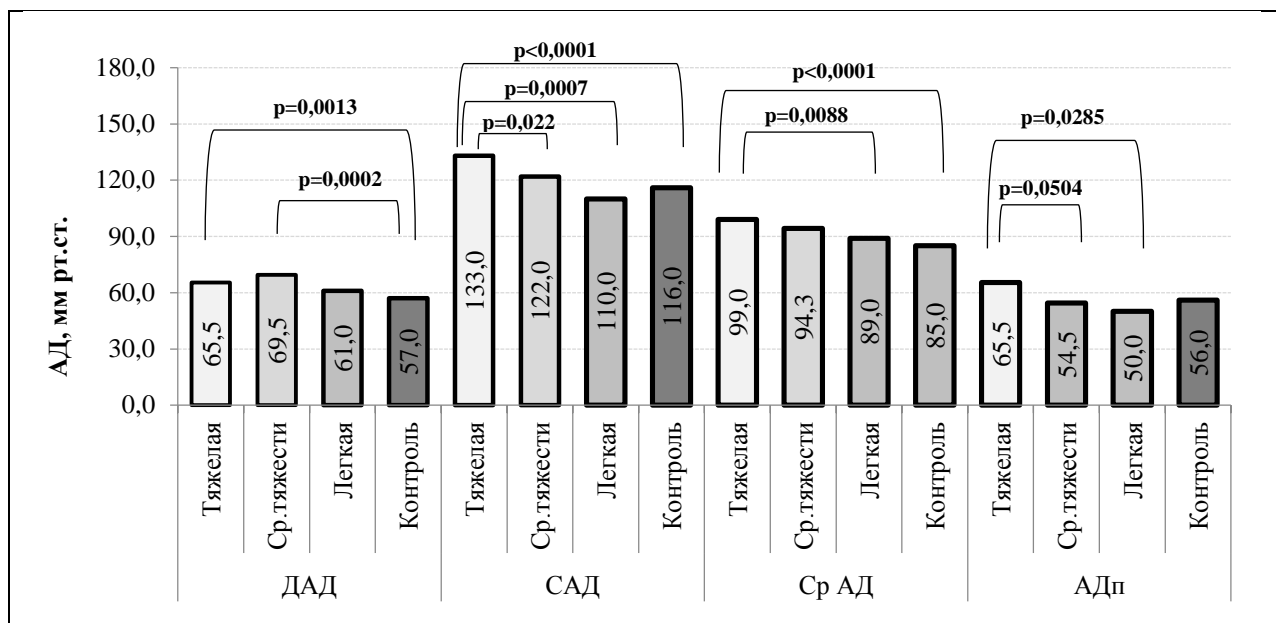


Рисунок 4.16 – Диаграммы медианных значений показателей артериального давления у пациентов с разной тяжестью БА и контрольной группы

Пульсовое давление у пациентов с тяжелым течением БА составляет медиана 65,5 мм рт.ст. (58:72), этот уровень статистически достоверно выше, как в сравнении с уровнем – медиана 54,5 мм рт.ст. (41:65) установленным у пациентов со средней тяжестью [$z=2,64$, $p=0,0504$], так и с уровнем – 50,0 мм рт.ст. (42,5:56) характерным для пациентов с легкой формой БА [$z=2,82$, $p=0,0285$]. Статистически достоверных различий в уровне АДп между пациентами с БА и здоровыми людьми контрольной группы не установлены.

Показатели, характеризующие сердечную деятельность, имеют следующие значения в зависимости от тяжести БА. У пациентов с тяжелой формой БА уровень СВ(МО) равен медиана 3,9 л/мин (3,4:4,3), а у пациентов со средней тяжестью БА СВ(МО) составляет 4,7 л/мин (4,2:5,1), это статистически достоверно ниже в сравнении с группой контроля [$z=4,28$, $p=0,0001$] и [$z=3,46$, $p=0,0033$], соответственно (рисунок 4.17).

Величина СИ у пациентов с тяжелым течением БА равна медиана 1,9 л/мин/м² (1,6:2,6), а у пациентов со средней тяжестью – медиана 2,3 л/мин/м² (2,1:2,6) данные цифры СИ статистически достоверно ниже, в сравнении с результатами установленными у пациентов с легкой формой БА и в сравнении со здоровыми людьми. У пациентов с тяжелым течением БА ударный объем сердца

составляет медиана 53,5 мл (46:60), что статистически достоверно ниже, в сравнении с УО определенным у пациентов с легкой формой БА – медиана 83 мл (71:93), [$z=2,9$, $p=0,0227$], а также ниже относительно значений УО установленного у здоровых людей, [$z=4,82$, $p<0,00001$]. Пациенты со средней тяжестью БА имеют УО равный медиана 62,5 мл (59:69), что статистически достоверно ниже, но только в сравнении с УО здоровых людей, [$z=4,03$, $p=0,0003$].

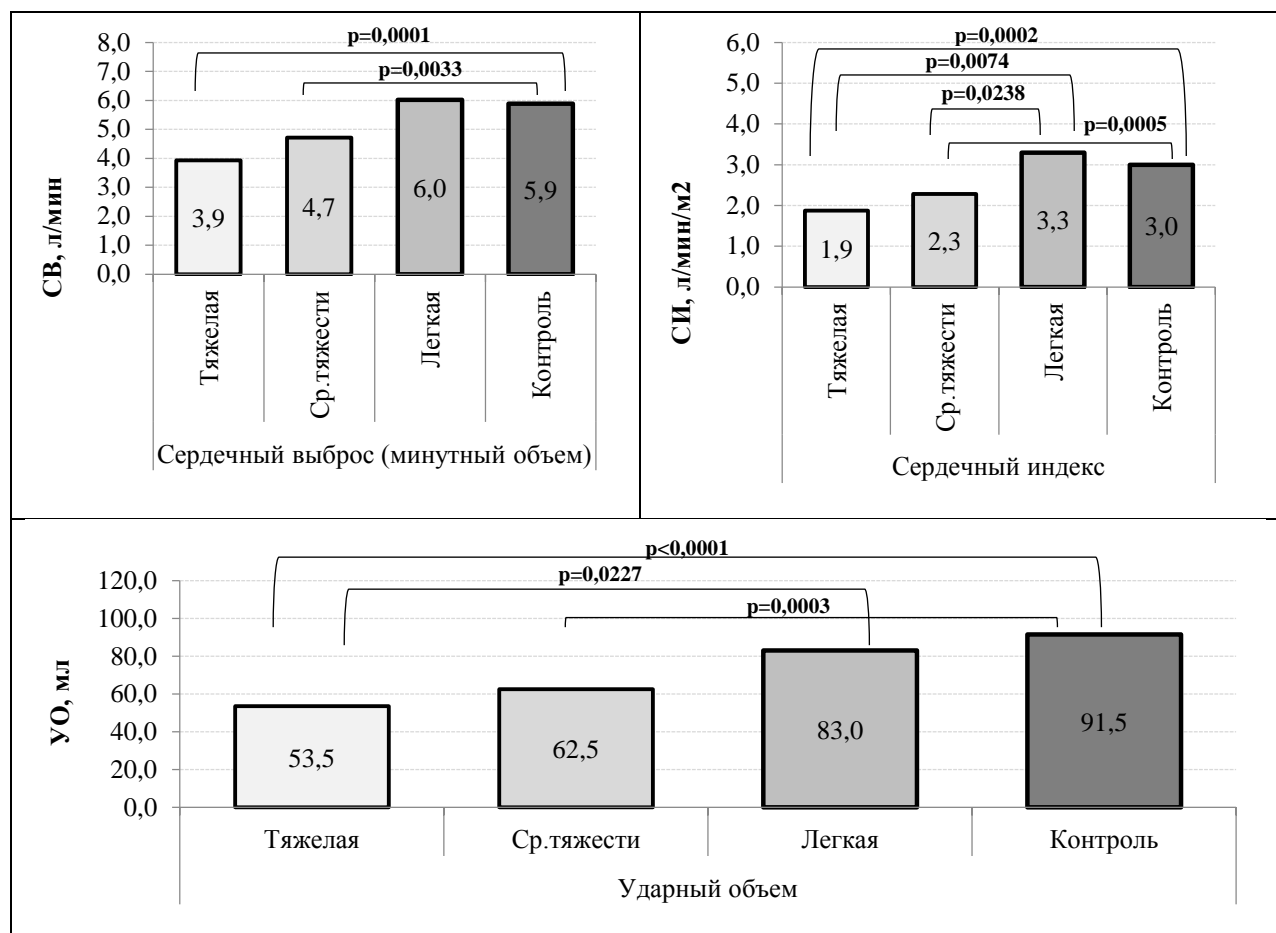


Рисунок 4.17 – Диаграммы медианных значений показателей, характеризующих сердечную деятельность пациентов с разной тяжестью БА и контрольной группы

Сосудистые показатели, также имеют разный уровень в зависимости от тяжести течения БА, а именно наименьший диаметр плечевой артерии установлен у пациентов с тяжелым течением БА – медиана 0,25 см (0,25:69), как относительно здоровых людей контрольной группы, так и в сравнении с пациентами со средней тяжестью БА и легким течением БА (рисунок 4.17 и

приложение Г). Податливость плечевой артерии у пациентов с тяжелым течением БА составляет 0,685 мл/мм рт.ст. (0,6:0,99), это статистически достоверно ниже, но только в сравнении с показателем, установленным у здоровых людей в группе контроля, [$z=4,55$, $p<0,00001$]. В остальных парах сравнения статистически достоверных различий не выявлено (приложение Г).

Податливость сосудистой системы у пациентов с тяжелым течением БА составляет медиана 0,91 мл/мм рт.ст. (0,7:0,1), что статистически достоверно ниже в сравнении с уровнем ПСС установленным в группе контроля [$z=4,82$, $p<0,00001$] и практически в 2 раза ниже, чем у пациентов с легкой формой БА, [$z=3,89$, $p=0,0006$]. Между остальными анализируемыми группами сравнения статистически достоверных различий не установлено (приложение Г).

Выявленная скорость пульсовой волны у пациентов с тяжелой формой БА равна медиана 876,5 см/сек (748:1009) данный уровень СПВ статически достоверно превышает уровень, зарегистрированный у здоровых людей группы контроля [$z=3,81$, $p=0,0008$], а также у пациентов с легкой формой БА – медиана 659 см/сек (451:774), [$z=2,74$, $p=0,0369$]. Между пациентами с тяжелой формой БА и средней тяжестью различий в уровне СПВ нами не установлено, [$z=2,59$, $p=0,0575$], также, как и между последней группой и группой контроля [$z=1,1$, $p=1$].

Уровень ОСПС у пациентов с тяжелой формой – медиана 1747,5 дин*с*см⁻⁵ (1538:2507), а у пациентов со средней тяжестью БА – медиана 1564 дин*с*см⁻⁵ (1350:2184) (рисунок 4.18). Представленные количественные показатели ОСПС статистически достоверно выше, чем установленные значения ОСПС у пациентов с легкой формой БА и здоровых людей контрольной группы.

В соответствии с результатами статистического анализа представленного в приложении 5 следует, что пациенты с разной частотой обострения БА имеют разные показатели артериального давления.

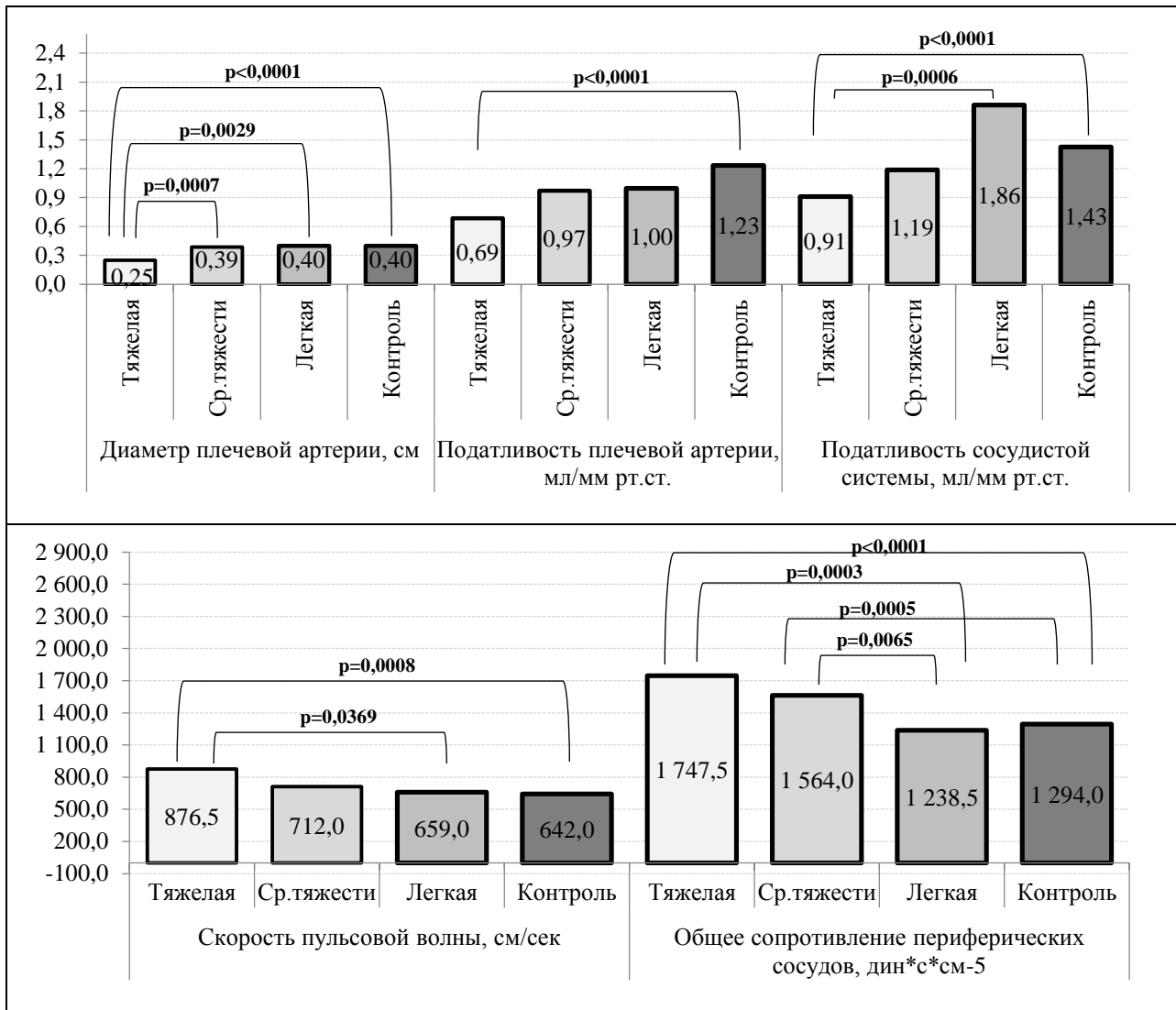


Рисунок 4.18 – Диаграммы медианных значений сосудистых показателей у пациентов с разной тяжестью БА и контрольной группы

Уровень ДАД у пациентов с обострениями не более 2 раза в год равен медиана 70 мм рт.ст. (61:72), у пациентов с обострениями 3 раза в год ДАД составляет 65 мм рт.ст. (60:74), а для пациентов с обострением 4 раза в год характерен уровень ДАД медиана 66 мм рт.ст. (64:75). Представленные цифры ДАД статистически значимо выше, чем у здоровых людей в контрольной группе (рисунок 4.19).

Значение САД у пациентов с частотой обострения БА 3 раза в год составляет медиана 126 мм рт.ст. (118:131), что статистически достоверно выше, чем у пациентов с обострениями не более 2 раза в год медиана САД 110 мм рт.ст. (108:117,5), $[z=3,03, p=0,0147]$ и выше, чем у здоровых людей из группы

контроля, $[z=3,47, p=0,0031]$. У пациентов с числом обострений БА равным 4, уровень САД составляет 125 мм рт.ст. (120:133), что выше, чем у пациентов с частотой обострений не более 2 раза в год, $[z=2,73, p=0,0377]$ и выше, чем у здоровых людей, $[z=2,79, p=0,0318]$. Статистически достоверных различий в уровне САД между пациентами с обострением БА не более 2 раз в год и здоровыми людьми не установлено, а также не выявлено различий и между значениями САД у пациентов с обострением БА 3 и 4 раза в год.

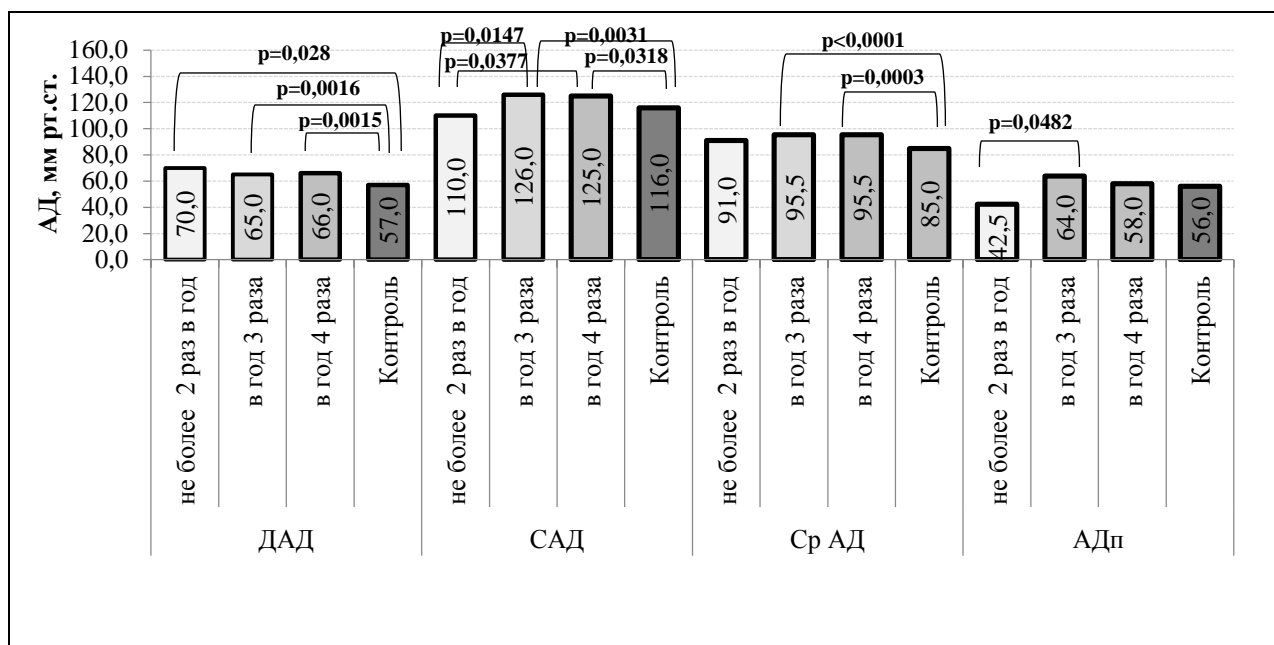


Рисунок 4.19 – Диаграммы медианных значений показателей артериального давления у пациентов в зависимости от числа обострений БА и контрольной группы

В соответствии с данными, представленными в приложении Д и на рисунке 4.19, статистически значимые различия в уровне среднего АД относительно здоровых людей из группы контроля установлены у пациентов с числом обострений БА 3 и 4 раза в год.

Пульсовое АД у пациентов с обострениями не более 2 раз в год равно медиана 42,5 мм рт.ст. (36:52), что статистически значимо ниже, в сравнении с пульсовым АД медиана 64 мм рт.ст. (52:70) пациентов, у которых обострение БА 3 раза в год, $[z=2,65, p=0,0482]$. В остальных парах сравнения статистически достоверных различий не установлено.

Гемодинамические показатели в зависимости от количества обострений в год имеют следующие результаты, у пациентов с обострением БА 3 и 4 раза в год уровень СВ (МО) равен 4,2 л/мин (3,9:5,1) и 4,6 л/мин (3,7:5,1), соответственно. Это статистически достоверно ниже, чем у здоровых людей и не отличается от значений, установленных в группе пациентов с обострениями БА не более 2 раз в год. Идентичные результаты сравнения установлены и в значениях УО (рисунок 4.20).

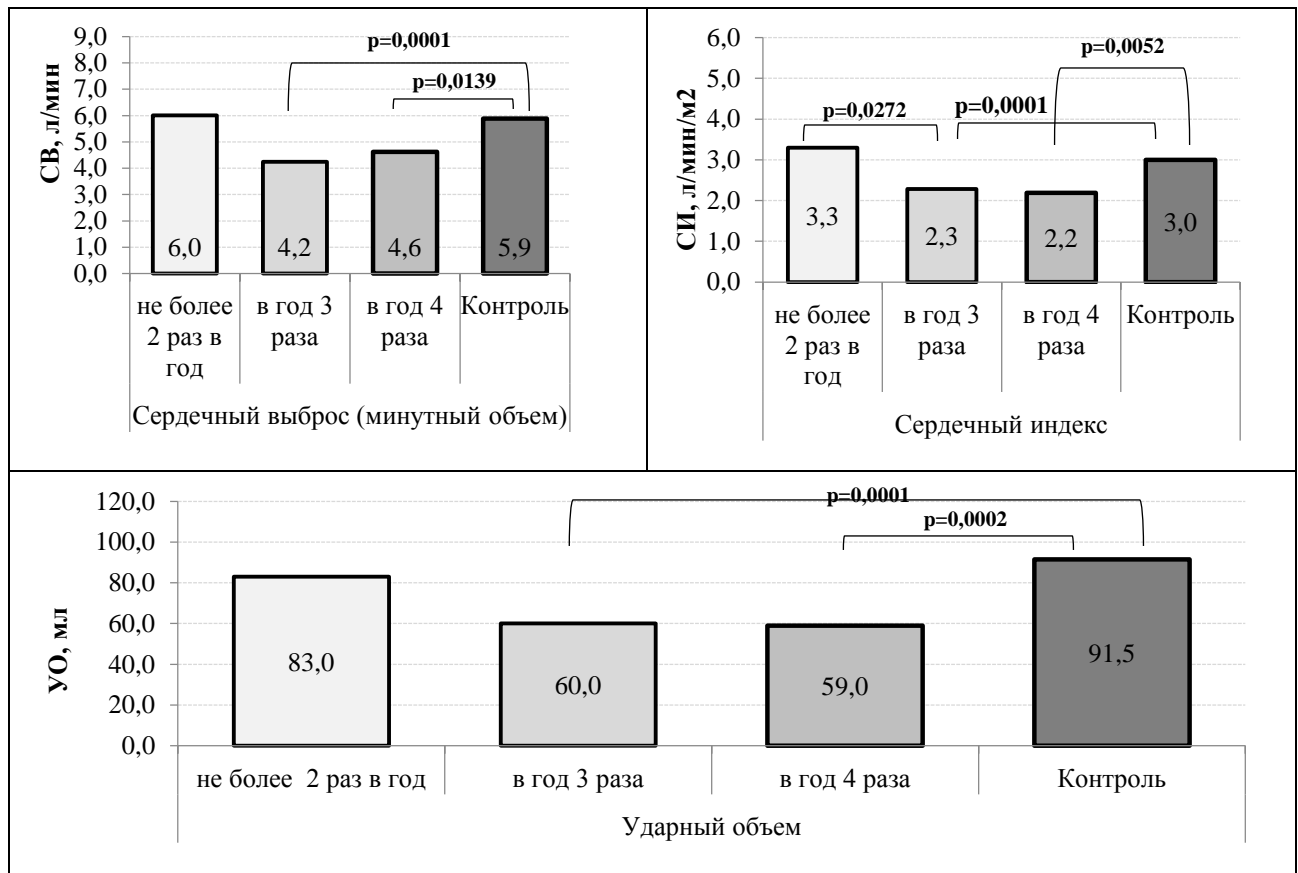


Рисунок 4.20 – Диаграммы медианных значений показателей, характеризующих сердечную деятельность пациентов в зависимости от числа обострений БА и контрольной группы

Сердечный индекс у пациентов с числом обострений 3 раза в год равен 2,3 л/мин/м² (1,8:2,6), а у пациентов с обострением 4 раза в год СИ составляет 2,2 л/мин/м² (1,9:2,6), что статистически значимо ниже, чем у здоровых людей [$z=4,38$, $p=0,0001$] и [$z=3,33$, $p=0,0052$], соответственно. Также мы отмечаем, что у

пациентов с обострениями БА не более 2 раз в год СИ статистически достоверно ниже, чем у пациентов с обострением БА 3 раза в год, [$z=2,84$, $p=0,0272$].

Такие сосудистые показатели как диаметр и податливость плечевой артерии у пациентов с числом обострений 3 и 4 раза в год статистически значимо ниже, чем у здоровых людей в контрольной группе (приложение Д).

В соответствии с данными, представленными на рисунке 4.21, значение податливости сосудистой системы у пациентов с числом обострений 3 раза в год составляет медиана 1,0 мл/мм рт.ст. (0,9:1,2), а с обострениями 4 раза в год – медиана 1,0 мл/мм рт.ст. (0,7:1,3), данные значения ниже, в сравнении с уровнем ПСС – медиана 1,9 мл/мм рт.ст. (1,2:2,2) установленным в группе пациентов с обострениями не более 2 раз в год [$z=3,42$, $p=0,0038$] и [$z=3,07$, $p=0,013$], соответственно. А также ниже в сравнении с уровнем ПСС здоровых людей в группе контроля.

Скорость пульсовой волны у пациентов с числом обострений БА 3 раза в год составляет медиана 748 см/сек (673:850), что выше в сравнении с результатами СПВ, выявленными у здоровых людей [$z=2,82$, $p=0,0288$] и статистически не отличаются от величины СПВ определенной у пациентов с кратностью обострений БА не более 2 и 4 раза в год [$z=2,26$, $p=0,1432$] и [$z=0,49$, $p=1,0$]. Также значение СПВ у пациентов с кратностью обострений БА не более 2 и 4 раза в год не отличаются от значений СПВ здоровых людей.

Общее периферическое сопротивление сосудов у пациентов с кратностью обострения БА 3 раза в год равно медиана 1560 дин*с*см⁻⁵ (1393:2219), а с числом обострений 4 раза в год медиана 1538 дин*с*см⁻⁵ (1307:2184), что статистически достоверно выше уровня ОПСС здоровых людей, [$z=4,27$, $p=0,0001$] и [$z=2,84$, $p=0,0271$], соответственно.

Среди изучаемых показателей характеризующих АД уровень контроля над БА оказывает статистически достоверное влияние на показатели ДАД, САД и Ср. АД, что подтверждается результатами расчета критерия Краскела-Уоллиса, который представлен в приложении Е. Из апостериорного сравнения следует, что у пациентов с неконтролируемой БА уровень ДАД равен медиана 66 мм рт.ст.

(62:75), а уровень САД медиана 128 мм рт.ст. (120:133), что выше значений ДАД и САД здоровых людей контрольной группы, [$z=4,65$, $p<0,0001$] и [$z=4,03$, $p=0,0003$], соответственно.

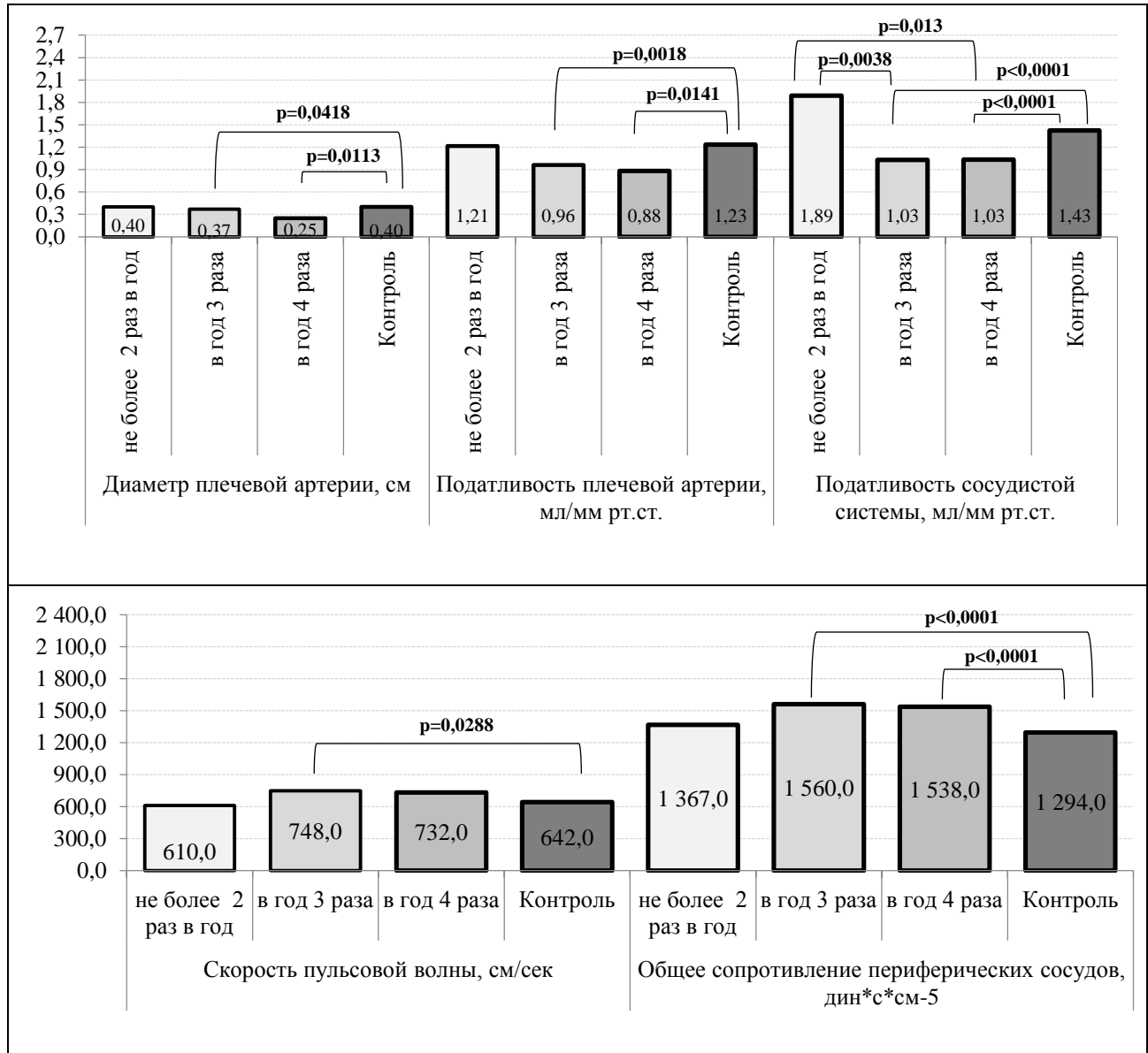


Рисунок 4.21 – Диаграммы медианных значений сосудистых показателей у пациентов в зависимости от числа обострений БА и контрольной группы

Из данных представленных на рисунке 4.22, видно, что уровень Ср.АД у пациентов с неконтролируемой БА равен медиана 97 мм рт.ст. (93:100,5), а у пациентов с частично контролируемой БА Ср.АД составляет медиана 94 мм рт.ст. (90,5:96,5), из апостериорного сравнения следует, что представленные значения Ср.АД у пациентов с БА статистически достоверно превалируют над Ср.АД здоровых людей из контрольной группы (приложение Е).

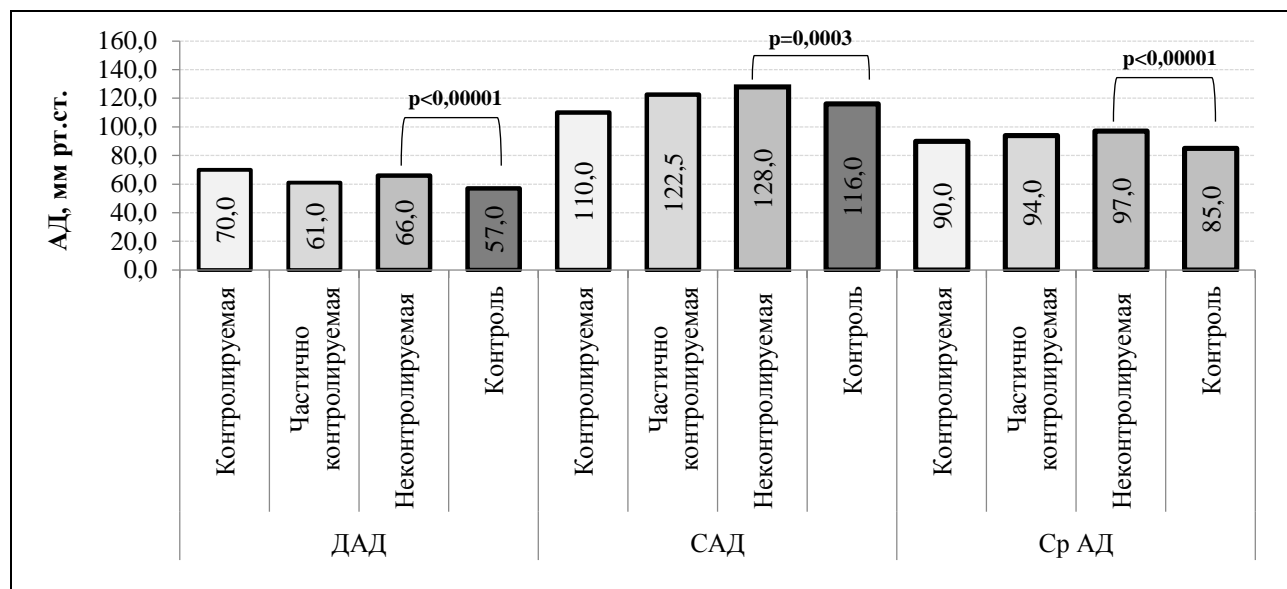


Рисунок 4.22 – Диаграммы медианных значений показателей артериального давления у пациентов с разным уровнем контроля БА и контрольной группы

Количественные результаты гемодинамических показателей в зависимости от уровня контроля над БА представлены на рисунке 4.23 и имеют следующие особенности. В уровне СВ (МО) статистически достоверные различия установлены только между пациентами с неконтролируемой БА – медиана 4,3 л/мин (3,8:5,0) и здоровыми людьми, [$z=4,52$, $p<0,00001$].

Сердечный индекс у пациентов с неконтролируемой БА равен медиана 2,1 л/мин/м² (1,7:2,4), что статистически достоверно ниже, чем у пациентов с контролируемой БА – медиана 2,8 л/мин/м² (2,3:3,5), [$z=2,69$, $p=0,0431$] и СИ установленным у здоровых людей, [$z=5,16$, $p<0,00001$].

Ударный объем, зафиксированный у пациентов с неконтролируемой БА составляет медиана 60 мл (50:63), что ниже в сравнении с УО установленным в группе здоровых людей, [$z=5,16$, $p<0,00001$].

У пациентов с частично контролируемой БА величина УО равна 64,5 мл (56:82,5), что ниже относительно УО здоровых людей группы контроля, [$z=2,72$, $p=0,0386$]. Статистически достоверных различий в уровне УО между пациентами с разным уровнем контроля над БА не установлено (приложение Е).

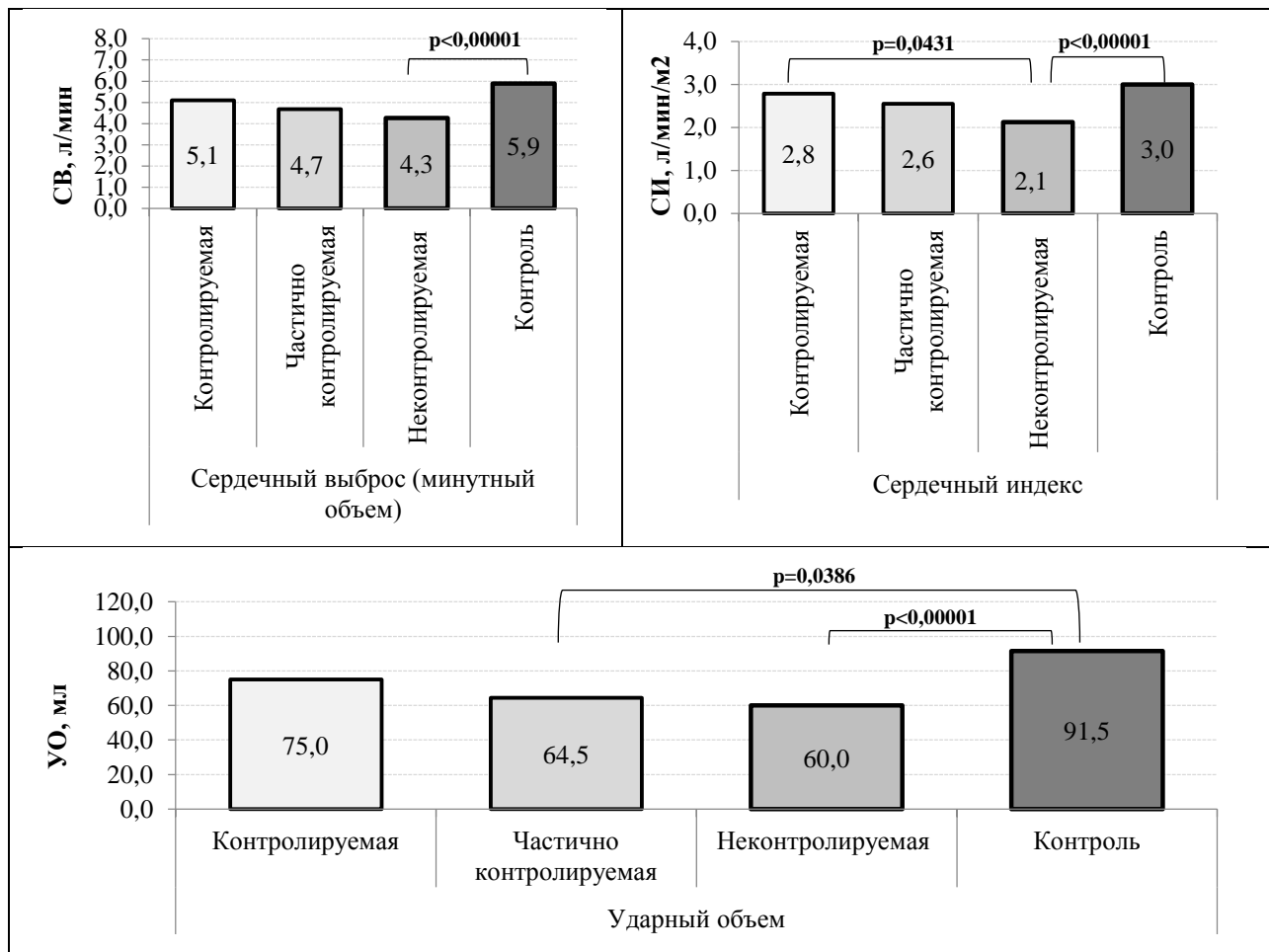


Рисунок 4.23 – Диаграммы медианных значений показателей, пациентов с разным уровнем контроля БА и контрольной группы

У пациентов с неконтролируемой БА диаметр плечевой артерии составляет медиана 0,37 см (0,25:0,41) (рисунок 4.24), что меньше диаметра плечевой артерии здоровых людей группы контроля [$z=2,68$, $p=0,0448$]. В остальных парах апостериорного сравнения статистически достоверных различий не установлено (приложение Е).

Податливость плечевой артерии у пациентов с неконтролируемой БА составляет 0,96 мл/мм рт.ст. (0,76:1,0), что меньше, чем у пациентов с контролируемой БА медиана 1,65 мл/мм рт.ст. (0,94:2,0), [$z=3,2$, $p=0,0083$] и меньше Парт здоровых людей, [$z=4,37$, $p=0,0001$].

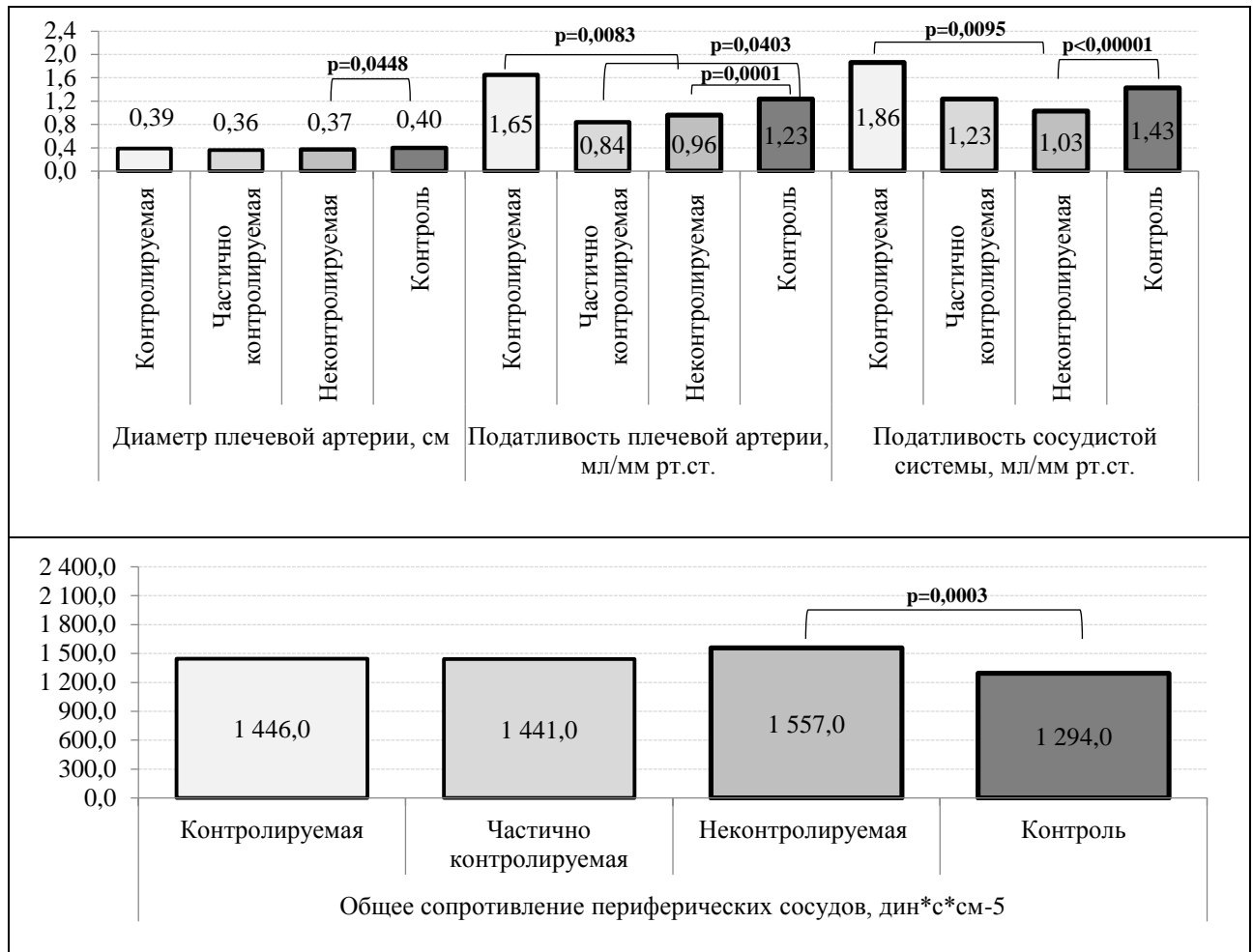


Рисунок 4.24 – Диаграммы медианных значений сосудистых показателей у пациентов с разным уровнем контроля БА и контрольной группы

У пациентов с частично контролируемой БА податливость плечевой артерии равна медиана 0,84 мл/мм рт.ст. (0,725;1,47), что ниже относительно Парта здоровых людей, [$z=2,71$, $p=0,0403$].

Значение податливости сосудистой системы у пациентов с неконтролируемой БА составляет медиана 1,03 мл/мм рт.ст. (0,9;1,2), что ниже уровня ПСС пациентов с контролируемой БА медиана 1,9 мл/мм рт.ст. (1,2;2,2), [$z=3,16$, $p=0,0095$] и ниже уровня ПСС здоровых людей контрольной группы, [$z=4,52$, $p<0,00001$] (приложение 6). Общее сопротивление периферических сосудов у пациентов с неконтролируемой БА составляет медиана 1557 дин*с*см⁻⁵ (1336;2184) (рисунок 4.24), что статистически достоверно выше в сравнении с уровнем ОСПС здоровых людей контрольной группы, [$z=4,09$, $p=0,0003$] (приложение E).

Корреляционный анализ между концентрацией АДМА в плазме крови и гемодинамическими показателями пациентов с разной степенью выраженности клинико-anamнестических характеристик БА представлен в таблице 4.5. Из данного анализа следует, что между уровнем ДАД и концентрацией АДМА у пациентов с разными клинико-anamнестическими проявлениями БА, статистически достоверных корреляционных связей не установлено. Однако, у пациентов с отягощенной и не отягощенной БА между концентрацией АДМА и уровнем САД определена прямая, заметной силы, статистически достоверная корреляционная связь.

Таблица 4.5 – Доля пациентов с разным типом гемодинамики в зависимости от клинико-anamнестических характеристик

Градации факторов	Гиперкинетический	Гипокинетический	Нормокинетический
Наследственность БА			
Отягощена	21,4% (4,7:50,8)	64,3% (35,1:87,2)	14,3% (1,8:42,8)
Не отягощена	10% (2,1:26,5)	50% (31,3:68,7)	40% (22,7:59,4)
Давность начала заболевания			
До 5 лет	26,3% (9,1:51,2)	47,4% (24,4:71,1)	26,3% (9,1:51,2)
5-10 лет	-	45,5% (16,7:76,6)	54,5% (23,4:83,3)
Более 10	7,1% (0,2:33,9)	71,4% (41,9:91,6)	21,4% (4,7:50,8)
Фенотип БА			
Аллергическая	25% (3,2:65,1)	37,5% (8,5:75,5)	37,5% (8,5:75,5)
Смешанная	18,2% (5,2:40,3)	40,9% (20,7:63,6)	40,9% (20,7:63,6)
С ожирением	-	85,7% (57,2:98,2)	14,3% (1,8:42,8)
Степень тяжести БА			
Легкая	50% (15,7:84,3)	12,5% (0,3:52,7)	37,5% (8,5:75,5)
Ср.тяжести	4,5% (0,1:22,8)	59,1% (36,4:79,3)	36,4% (17,2:59,3)
Тяжелая	7,1% (0,2:33,9)	71,4% (41,9:91,6)	21,4% (4,7:50,8)
Уровень контроля над БА			
Контролируемая	28,6% (3,7:71)	42,9% (9,9:81,6)	28,6% (3,7:71)
Частично контролируемая	25% (5,5:57,2)	33,3% (9,9:65,1)	41,7% (15,2:72,3)
Неконтролируемая	4,0% (0,1:20,4)	68,0% (46,5:85,1)	28,0% (12,1:49,4)
Количество обострений за последний год			
Не более 2 раза в год	12,5% (0,3:52,7)	37,5% (8,5:75,5)	50% (15,7:84,3)
В год 3 раза	13% (2,8:33,6)	60,9% (38,5:80,3)	26,1% (10,2:48,4)
В год 4 раза	15,4% (1,9:45,4)	53,8% (25,1:80,8)	30,8% (9,1:61,4)
Примечание: доли представлены с 95 процентными доверительными интервалами, рассчитанные методом Клоппера-Пирсона			

У пациентов с продолжительностью БА «5-10 лет» и «более 10 лет» между концентрацией АДМА и уровнем САД выявлены прямые, высокого уровня корреляции [Spearman – R=0,86, t(N-2)=4,7, p=0,0015] и [Spearman – R=0,81, t(N-2)=4,7, p=0,0005], соответственно. Прямая, умеренной силы связь между концентрацией АДМА и уровнем САД установлена у пациентов с неконтролируемым течением БА и у пациентов с числом обострений БА 3 раза в год (таблица 4.6).

Таблица 4.6 – Уставленные статистически достоверные корреляционные связи показателей АД и концентрации АДМА у пациентов с различными клинико-анамнестическими характеристиками БА

Коррелируемые показатели	Фактор	n	R	t(N-2)	p	Сила связи*
САД, мм рт.ст. & АДМА, ммоль/л	5-10 лет	10	0,86	4,7	0,0015	Высокая
	Более 10 лет	14	0,81	4,7	0,0005	Высокая
	Не отягощена	30	0,61	4	0,0004	Заметная
	Отягощена	14	0,6	2,6	0,0238	Заметная
	В год 3 раза	23	0,49	2,6	0,0168	Умеренная
	Неконтролируемая	25	0,4	2,1	0,048	Умеренная
Ср АД, мм рт.ст. & АДМА, ммоль/л	Более 10 лет	14	0,76	4,1	0,0016	Высокая
	До 5 лет	20	0,55	2,8	0,0114	Заметная
	Не отягощена	30	0,5	3,1	0,0049	Заметная
АДп, мм рт.ст. & АДМА, ммоль/л	5-10 лет	10	0,89	5,4	0,0006	Высокая
	Более 10 лет	14	0,82	5	0,0003	Высокая
	С ожирением	14	0,54	2,2	0,0466	Заметная

Примечание: n – число людей; R – ранговый коэффициент корреляции Спирмена; t(N-2) – значение критерия Стьюдента для числа степеней свобода n-2; p - уровень значимости; *-в соответствии со шкалой качественной оценки показателей тесноты связи Чеддока

Между концентрацией АДМА и уровнем среднего АД у пациентов с неотягощенной наследственностью и у пациентов с продолжительностью БА до 5 лет установлены прямые, заметной силы корреляционные связи. У пациентов с продолжительностью БА более 10 лет между АДМА и средним АД установлена прямая, высокого уровня корреляционная связь, [Spearman – R=0,76, t(N-2)=4,1, p=0,0016]. Прямая, заметной силы корреляция, между АДМА и пульсовым АД определена у пациентов с ожирением, [Spearman – R=0,54, t(N-2)=2,2, p=0,0466]. У пациентов с продолжительностью БА от 5 до 10 лет установлена прямая, высокой силы связь между АДМА и АДп, [Spearman – R=0,89, t(N-2)=5,4,

$p=0,0006$], такой же силы и направления установлена корреляция и у пациентов с продолжительностью БА более 10 лет [Spearman – $R=0,82$, $t(N-2)=5,0$, $p=0,0003$].

Между концентрацией АДМА и значениями показателей, характеризующих сердечную деятельность, выявлены следующие корреляционные связи, приложение, таблица 4.7. У пациентов с отягощенной наследственностью БА и тяжелым течением БА выявлены обратные, заметной силы корреляционные связи между концентрацией АДМА и уровнем СВ(МО) [Spearman – $R=-0,66$, $t(N-2)=-3,0$, $p=0,0109$] и [Spearman – $R=-0,55$, $t(N-2)=-2,29$, $p=0,0408$], соответственно. Также у этих же пациентов выявлены обратные, заметной силы корреляционные связи между концентрацией АДМА и уровнем СИ.

Из данных, представленных в таблице 4.7, следует, что у пациентов с отягощенной наследственностью БА и пациентов с легким течением БА определена высокой силы, обратная корреляционная связь между уровнем УО и концентрацией АДМА.

Обратная, заметной силы связь между уровнем УО и концентрацией АДМА установлена у пациентов с частично контролируемой БА, у пациентов с продолжительностью БА более 10 лет и у пациентов с тяжелым течением БА.

Таблица 4.7 – Уставленные статистически достоверные корреляционные связи показателей характеризующих сердечную деятельность и концентрации АДМА у пациентов с различными клинико-анамнестическими характеристиками БА

Коррелируемые показатели	Фактор	N	R	t(N-2)	p	Сила связи*
СВ (МО), л/мин & АДМА, ммоль/л	Частично контролируемая	12	-0,7	-3,1	0,0118	Заметная
	Отягощена	14	-0,66	-3	0,0109	Заметная
	Тяжелая	14	-0,55	-2,29	0,0408	Заметная
СИ, л/мин/м ² &	Тяжелая	14	-0,54	-2,2	0,0481	Заметная
	Отягощена	14	-0,76	-4	0,0018	Высокая
УО, мл & АДМА, ммоль/л	Легкая	8	-0,73	-2,62	0,0396	Высокая
	Частично контролируемая	12	-0,7	-3,1	0,0118	Заметная
	Более 10 лет	14	-0,56	-2,4	0,0362	Заметная
	Тяжелая	14	-0,55	-2,3	0,0405	Заметная
	Смешанная	22	-0,47	-2,4	0,0287	Умеренная
	Не отягощена	30	-0,45	-2,6	0,0132	Умеренная
	До 5 лет	20	-0,44	-2,1	0,0494	Умеренная
Примечание: n – число людей; R – ранговый коэффициент корреляции Спирмена; t(N-2) – значение критерия Стьюдента для числа степеней свобода n-2; p - уровень значимости; *-в соответствии со шкалой качественной оценки показателей тесноты связи Чеддока						

Обратная, умеренной силы корреляция выявлена у пациентов со смешанной БА, у пациентов с неотягощенной наследственностью БА и у пациентов с продолжительностью БА до 5 лет.

Исходя из данных, представленных в приложении Ж и таблице 4.8, следует, что наиболее высокие корреляционные связи между анализируемыми сосудистыми показателями и концентрацией АДМА в плазме крови установлены у пациентов с тяжелым течением БА, у пациентов с продолжительностью БА более 10 лет, у пациентов ожирением и у пациентов с отягощенной наследственностью по БА.

Данный вывод основан на количестве и силе статистически достоверных корреляциях между анализируемыми сосудистых показателями и концентраций АДМА в плазме крови представленных пациентов с БА.

Следует отметить, что концентрация АДМА имеет большее число корреляций с сосудистыми показателями, в сравнении с показателями артериального давления и показателями, характеризующими сердечную деятельность. Это по нашему мнению может означать о наличии нарушений, приводящих к недостаточной перфузии тканей.

Таблица 4.8 – Уставленные статистически достоверные корреляционные связи сосудистых показателей и концентрации АДМА у пациентов с различными клинико-anamнестическими характеристиками БА

Коррелируемые показатели	Фактор	n	R	t(N-2)	p	Сила связи*
Дарт, см & АДМА, ммоль/л	Контролируемая	7	-0,83	-3,3	0,0212	Высокая
	5-10 лет	10	-0,73	-3,0	0,0176	Высокая
	Отягощена	14	-0,57	-2,4	0,0341	Заметная
	В год 4 раза	13	-0,66	-2,9	0,0139	Заметная
	Не отягощена	30	-0,47	-2,8	0,0094	Умеренная
	Неконтролируемая	25	-0,49	-2,7	0,012	Умеренная
Парт, мл/мм рт.ст. & АДМА, ммоль/л	Более 10 лет	14	-0,85	-5,6	0,0001	Высокая
	С ожирением	14	-0,85	-5,6	0,0001	Высокая
	Тяжелая	14	-0,85	-5,56	0,0001	Высокая
	В год 4 раза	13	-0,78	-4,1	0,0018	Высокая
	Отягощена	14	-0,76	-4,1	0,0015	Высокая
	Неконтролируемая	25	-0,64	-4,0	0,0006	Заметная
	Ср.тяжести	22	-0,62	-3,56	0,0019	Заметная
	Не отягощена	30	-0,47	-2,8	0,0095	Умеренная

Продолжение Таблицы 4.8						
	В год 3 раза	23	-0,45	-2,3	0,0313	Умеренная
СПВ, см/сек & АДМА, ммоль/л	Тяжелая	14	0,8	4,56	0,0007	Высокая
	С ожирением	14	0,61	2,6	0,0217	Заметная
	Отягощена	14	0,59	2,6	0,0251	Заметная
	Более 10 лет	14	0,54	2,2	0,0483	Заметная
ПСС, мл/мм рт.ст. & АДМА, ммоль/л	Отягощена	14	-0,81	-4,7	0,0005	Высокая
	Частично	12	-0,77	-3,8	0,0036	Высокая
	Легкая	8	-0,76	-2,88	0,028	Высокая
	Более 10 лет	14	-0,75	-3,9	0,0022	Высокая
	Тяжелая	14	-0,74	-3,77	0,0027	Высокая
	5-10 лет	10	-0,7	-2,8	0,0245	Высокая
	С ожирением	14	-0,65	-2,9	0,0127	Заметная
	Не отягощена	30	-0,5	-3,1	0,0048	Заметная
	В год 3 раза	23	-0,51	-2,7	0,0121	Заметная
	Смешанная	22	-0,46	-2,3	0,0301	Умеренная
ОСПС, дин*с*см-5 & АДМА, ммоль/л	Более 10 лет	14	0,85	5,7	0,0001	Высокая
	С ожирением	14	0,8	4,6	0,0006	Высокая
	Тяжелая	14	0,79	4,4	0,0009	Высокая
	5-10 лет	10	0,78	3,5	0,008	Высокая
	Отягощена	14	0,77	4,2	0,0011	Высокая
	Не отягощена	30	0,69	5,1	<0,0001	Заметная
	В год 4 раза	13	0,69	3,1	0,0095	Заметная
	Частично	12	0,69	3	0,0124	Заметная
	В год 3 раза	23	0,68	4,3	0,0004	Заметная
	Неконтролируемая	25	0,66	4,2	0,0003	Заметная
	Смешанная	22	0,61	3,4	0,0025	Заметная
	Ср.тяжести	22	0,56	3,01	0,0069	Заметная
До 5 лет	20	0,52	2,6	0,0192	Заметная	
Примечание: n – число людей; R – ранговый коэффициент корреляции Спирмена; t(N-2) – значение критерия Стьюдента для числа степеней свобода n-2; p - уровень значимости; *-в соответствии со шкалой качественной оценки показателей тесноты связи Чеддока						

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящее время патология сердечно-сосудистой и дыхательной систем занимает лидирующую позицию в структуре заболеваемости и смертности в развитых странах. Результаты нашего исследования также показали, что у пациентов с бронхиальной астмой плазменный уровень АДМА, являющийся сильным конкурентным ингибитором NO-синтазы и медиатором развития эндотелиальной дисфункции, достоверно выше, чем у здоровых людей, это по нашему мнению может быть связано с оксидативным стрессом, который, в свою очередь, способствует усугублению патологических процессов в организме. В организме здорового человека существует баланс системы «оксиданты-антиоксиданты», регулируемый процессами антиоксидантной защиты. Нами установлено, что концентрация АДМА в плазме крови пациентов увеличивается при длительности заболевания более 10 лет, наличии ожирения, тяжелом течении и частых обострениях (3-4 раза в год).

По результатам компрессионной осциллометрии нами установлено, что все анализируемые нами сосудистые показатели пациентов с БА статистически достоверно отличаются от сосудистых показателей, зафиксированных в группе здоровых людей. Так, диаметр плечевой артерии у пациентов с БА статистически достоверно ниже, чем в группе контроля. Податливость плечевой артерии у пациентов с БА статистически значимо ниже, чем в группе здоровых людей. Скорость пульсовой волны у пациентов с БА выше, чем в контрольной группе. Общее периферическое сопротивление сосудов у пациентов с БА больше, чем в группе здоровых людей. Сосудистый показатель, характеризующий податливость сосудистой системы у пациентов с БА ниже, чем в группе здоровых людей.

Различия в гемодинамических показателях обусловлены типом гемодинамики. В группе пациентов с БА (n=44) преобладают пациенты с гипокинетическим типом кровообращения – 54,6% (38,9:69,6), 31,8% (18,6:47,6) - нормокинетический тип и 13,6% (5,2:27,4) имеют гиперкинетический тип. В контрольной группе больше всего людей с гиперкинетическим типом

кровообращения 20 человек – 47,6% (32,0:63,6). С нормокинетическим и гипокинетическим типом 16 человек – 38,1% (23,6:54,4) и 6 человек 14,3% (5,4:28,5), соответственно.

Анализ наличия и силы корреляционных связей между концентрацией ADMA и гемодинамическими показателями в изучаемых группах выявил увеличение концентрации АДМА у пациентов с БА при росте САД, среднего АД и пульсового АД, и отсутствие данной взаимосвязи в контрольной группе, что может быть следствием нарушенной функции эндотелия.

Доказано, что увеличение напряжения сдвига сосудистой стенки усиливает активность и экспрессию аргинин-N-метилтрансферазы в культуре клеток [111,115]. Этот механизм объясняет увеличение концентрации АДМА, которое наблюдается при артериальной гипертензии и хронической почечной недостаточности [119,155,177]. В то время как в группе контроля данная взаимосвязь отсутствует. Таким образом, повышение уровня АДМА можно рассматривать как маркер эндотелиальной дисфункции.

В. Inan et al. (2016) обнаружили, что повышение уровня ADMA является независимым фактором риска увеличения уровней САД и ДАД и по итогам исследования заключили, что возрастание концентрации ADMA является фактором, участвующим в патогенезе маскированной АГ [138]. По-видимому, выявленные закономерности свидетельствуют о возможности использовать уровня ADMA у пациентов с БА в качестве маркера эндотелиальной дисфункции.

Анализ корреляционных связей между сосудистыми показателями и концентрацией АДМА дал следующие результаты. Статистически достоверные корреляционные связи, между сосудистыми показателями и концентрацией АДМА в крови здоровых людей нами не выявлено. И напротив, в группе пациентов с БА мы установили наличие, статистически достоверных как обратных, так и прямых корреляционных связей между сосудистыми показателями и концентрацией АДМА.

Диаметр артерий пациентов с БА имеет обратную, умеренной силы корреляционную связь с концентрацией АДМА. Между уровнем Парк и

податливостью сосудистой системы пациентов с БА установлены обратные, заметной силы корреляционные связи с уровнем АДМА в плазме крови.

Скорость пульсовой волны имеет статистически достоверную, прямую, умеренной силы корреляционную связь с концентрацией АДМА в плазме крови пациентов с БА. Между общим сопротивлением периферических сосудов пациентов с БА и концентрацией АДМА нами также установлена статистически достоверная, прямая, с высокой силой корреляционная связь.

Повышение жесткости сосудистой стенки – один из механизмов инициации и прогрессирования атеросклероза. Главный показатель жесткости стенки сосуда – увеличение СРПВ. В соответствии с Европейскими рекомендациями по АГ [86], риск сердечно-сосудистых осложнений линейно увеличивается с увеличением СРПВ. В когортном исследовании пациентов с АГ J. Blacher et al. убедительно продемонстрировали клиническое значение СРПВ. В ходе этого исследования было отмечено, что СРПВ является более значимым маркером развития коронарных осложнений, чем степень гипертрофии левого желудочка, уровень креатинина в крови и дислипидемия.

В известном исследовании с участием 1045 пациентов P. Voutouyrie et al. продемонстрировали, что СРПВ у пациентов с артериальной гипертонией является значимым и независимым фактором развития первичных сердечно-сосудистых осложнений. Повышение СРПВ также является одним из критериев ЕВАсиндрома (синдром раннего сосудистого старения). Концепция сосудистого возраста – это, по сути, возрождение идеи о том, что «человеку столько же лет, сколько и его артериям» [21]. В значительной степени согласуются с сообщениями других авторов и с нашими выводами, которых, в частности, было показано, что у пациентов с БА концентрация АДМА возрастает с повышением периферического пульсового давления.

Общеизвестно, что общее периферическое сосудистое сопротивление более чем на 70% формируется в микрососудистом русле, а точнее на уровне мелких артериол и прекапиллярных сфинктеров. Микроциркуляторные нарушения, которые приводят к развитию микроангиопатии, нарушению регионарного

кровообращения и формированию эндотелиальной дисфункции ускоряют прогрессирование поражения органов-мишеней, которое, в свою очередь, приводит к еще более выраженной дисфункции микрососудистой сети и замыканию «порочного круга» развития осложнений [11,16,31,76,77].

Изменения микроциркуляции при неконтролируемом течении БА недостаточно полно изучены. Не исследован вопрос о существовании взаимосвязи между нарушением регионарного кровообращения и выраженностью увеличения жесткости сосудистой стенки, а также зависимость микроциркуляторных расстройств от уровня АДМА в сыворотке крови у пациентов с БА. Ремоделирование сосудов микроциркуляторного русла при повышении давления имеет некоторые особенности, которые связаны с регионарным перераспределением сердечного выброса и предупреждением передачи чрезмерных вариаций гидростатического давления на капилляры. Реализация этих функций в условиях наличия АГ обеспечивается через повышение ОПСС, жесткости сосудистой стенки.

Таким образом, замыкается «порочный круг» развития АГ [46]. В нашем исследовании анализ состояния микроциркуляторного русла и его расстройств проводили одним из современных методов исследования – объемной компрессионной осциллометрией. Преимуществом данного метода является его неинвазивность, возможность исследования как кровотока в сосудах малого калибра (артериолах, капиллярах, венах), так и их прижизненных динамических процессов в режиме реального времени, и бессрочном мониторинге, что весьма значимо при постоянно меняющемся состоянии сосудистого русла. Проведенный поиск научных публикаций говорит о том, что данный метод исследования был использован впервые для обследования нарушений регионарного кровообращения у пациентов с БА. В связи с этим, учитывая результаты предыдущих исследований, как в нашей стране, так и за рубежом, целесообразно изучить микроциркуляторные изменения у пациентов с БА.

В нашем исследовании, мы пришли к тому, что фенотип БА может обуславливать количественные значения ряда сосудистых показателей, а именно

Дарт и Парт. Это выражается тем, что у пациентов с ожирением более низкий диаметр плечевой артерии, чем у пациентов со смешанной БА и более низкая податливость плечевой артерии в сравнении с пациентами, имеющими аллергическую БА. Также мы выявили более низкий уровень Парт у пациентов со смешанной БА в сравнении с Парт пациентов, страдающих аллергической БА.

Тяжесть БА оказывает статистически значимое влияние на изучаемые гемодинамические показатели. Пациенты с разной тяжестью БА имеют различные значения в показателях характеризующих артериальное давление, а именно у пациентов с тяжелой формой БА более высокое САД относительно пациентов со средней тяжестью и легкой БА. Также нами отмечено, что у пациентов с тяжелой БА более высокие показатели Ср.АД и АДп в сравнении с пациентами, у которых легкая форма БА. Из показателей, характеризующих сердечную деятельность наиболее низкие показатели СИ у пациентов с тяжелой и средней тяжестью БА относительно пациентов с легкой формой БА. Также у пациентов с тяжелой БА установлен более низкий УО в сравнении с пациентами, у которых легкая форма БА. Из сосудистых показателей выделяется диаметр плечевой артерии, который ниже чем у пациентов со средней тяжестью и легкой БА. Показатели СПВ и ПСС ниже у пациентов с тяжелой БА, чем у пациентов с легкой БА. А уровень ОСПС у пациентов с тяжелой и средне тяжелой формой БА превалирует над уровнем ОСПС, установленном у пациентов с легкой БА.

Выявлено, число обострений в год влияет на уровень САД, который выше у пациентов с числом обострений 3 и 4 раза в год, относительно пациентов с числом не более 2 раз в год. Также следует выделить, что у пациентов с числом не более 2 раз в год более низкое АДп, чем у пациентов с числом обострения БА 3 раза в год.

Уровень СИ у пациентов с числом обострения БА 3 раза в год выше, чем у пациентов с числом не более 2 раз в год. Более низкое значение ПСС установлено у пациентов с числом обострений 3 и 4 раза в год, относительно пациентов с числом, не более 2 раз в год.

Исходя из вышеизложенного, следует, что более низкие значения СИ, Парт и ПСС характерны для пациентов с неконтролируемой БА относительно пациентов с контролируемой БА.

Полученные различия в изучаемых гемодинамических показателях могут быть связаны с типами гемодинамики, которые сформировались под влиянием особенностей клинико-anamнестического течения бронхиальной астмы.

И из этих данных следует, что в клинико-anamнестических группах, где выявлены наиболее неблагоприятные гемодинамические показатели, а именно пациенты с течением БА более 10 лет, пациенты БА с ожирением, пациенты со средней тяжестью и тяжелым течением БА, пациенты с неконтролируемым течением БА, а также пациенты с числом обострений БА 3 и 4 раза в год. В этих группах преобладают пациенты, у которых сформирован гипокинетический тип кровообращения, а пациентов с гиперкинетическим типом кровообращения либо нет или их доля не превышает 15,4 %.

Отмечено, при увеличении концентрации АДМА в плазме крови пациентов происходит увеличение уровней САД, Ср. АД и АДп, СПВ и ОСПС, но снижение уровней Дарт, Парт и ПСС.

Следует отметить, что концентрация АДМА имеет большее число корреляций с сосудистыми показателями, в сравнении с показателями артериального давления и показателями, характеризующими сердечную деятельность. Это по нашему мнению может означать о наличии нарушений, приводящих к недостаточной перфузии тканей.

В целом из проведенного корреляционного анализа следует, что наибольшее количество достоверных корреляций и корреляций с высокой силой связи между концентрацией АДМА и анализируемыми гемодинамическими показателями установлены у пациентов с продолжительностью БА более 10 лет, у пациентов с отягощенной наследственностью, у пациентов с тяжелым течением БА и пациентов с ожирением.

Наши результаты подчеркивают важную прогностическую и клиническую значимость определения концентрации АДМА, сосудистой жесткости и

состояния микроциркуляции, так как прогрессирование эндотелиальной дисфункции, повышение жесткости сосудов и структурнофункциональная рарефикация микроциркуляторного русла являются основными патологическими состояниями при БА, приводящими к недостаточной перфузии органов-мишеней, и, как следствие к эндотелиальной дисфункции.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с БА установлены более высокие показатели АДМА по сравнению с группой здоровых людей (0,69 ммоль/л (0,56:0,915) [w=0,921, p=0,0053] против 0,51 ммоль/л (0,46:0,56) [w=0,933, p=0,0174]. Уровень АДМА в плазме крови пациентов с бронхиальной астмой связан: с продолжительностью заболевания более 10 лет, ожирением, тяжелой степенью течения, БА имеющей высокую частоту обострений, а также с неконтролируемым течением заболевания.

2. В группе больных с БА преобладают пациенты с гипокинетическим типом кровообращения-54,6%, с нормокинетическим-31,8% и с гиперкинетическим-13,6%. В контрольной группе больше всего людей с гиперкинетическим-47,6%, нормокинетическим типом кровообращения-38,1%. В меньшей степени с гипокинетическим-14,3%.

3. Увеличение концентрации АДМА в плазме крови ассоциировано с повышением показателей САД, Ср. АД и АДп., и снижением СВ (МО), СИ, УО среди пациентов с БА.

4. Тяжесть течения бронхиальной астмы значительно влияет на показатели компрессионной осциллометрии, а именно- с наименьшим диаметром плечевой артерии 0,37 см против 0,4 см, [U=571,5, p=0,0022], а также с податливостью плечевой артерии 0,96 мл/мм рт.ст., она статистически достоверно ниже на 0,275 мл/мм рт.ст., чем в группе здоровых людей [U=480, p=0,0001].

Сосудистые показатели имеют разный уровень в зависимости от тяжести течения БА, а именно наименьший диаметр плечевой артерии установлен у пациентов с тяжелым течением БА, как относительно здоровых людей контрольной группы, так и в сравнении с пациентами со средней тяжестью БА и легким течением БА. Податливость плечевой артерии у пациентов с тяжелым течением БА статистически значимо ниже в сравнении с аналогичным показателем у здоровых людей в группе контроля.

Рост концентрации АДМА, ассоциирован со снижением показателей Дарт, Парт и ПСС и увеличением значений СПВ и ОСПС.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для выявления нарушения кровообращения больных с БА в комплекс обследования рекомендовано включить исследование уровня АДМА для диагностики эндотелиальной дисфункции и изучение параметров микроциркуляции методом объемной компрессионной осциллометрии.

2. Повышение концентрации АДМА, снижение уровней Дарт, Парт и ПСС и увеличение значений СПВ и ОСПС может быть использовано для уточнения риска сердечно-сосудистых осложнений у больных с бронхиальной астмой.

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

АДМА – асимметричный диметиларгинин

АДп – пульсовое артериальное давление

АДср, СрАД – среднее артериальное давление

АДуд – ударное артериальное давление – разница между САД и БАД)

АПКО – аппаратный компрессионный осциллометр

АСТ-тест – тест по контролю над астмой

БА – бронхиальная астма

ДАД – диастолическое артериальное давление

Дарт – диаметр артерии

ЛСК – линейная скорость кровотока

ЛС – лекарственные средства

МОК, МО – минутный объем кровообращения

ОКО – объемная компрессионная осциллометрия

ОПСС, УПСС, ОСПС – общее и удельное периферическое сосудистое сопротивление

ОСВ – объемная скорость выброса

ПАД – пульсовое артериальное давление (ПАД – разница между САД и ДАД)

Парт – податливость артерии

ПСС – податливость сосудистой стенки

САД – систолическое артериальное давление

СВ – объемная скорость выброса

СИ, ИУ, УИ – сердечный и ударный индексы

СРПВ, СПВ – скорость распространения пульсовой волны

УО – ударный объем

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭД – эндотелиальная дисфункция

ADMA – Asymmetricdimethylarginine

CARDIAC – Coronary Artery Risk Determination Investigating the Influence of ADMA Concentration

GINA – global initiative for asthma

GCP – Good Clinical Practice

SDMA – symmetric dimethylarginine

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абросимов, В.Н. Бронхиальная астма и функциональные нарушения дыхания: синдром "Бронхиальная астма-Плюс" / В.Н. Абросимов. – Текст : непосредственный // Пульмонология.- 2018.- Т. 28, № 6.- С. 722-729.
2. АПКО-8-РИЦ. Анализатор параметров сердечного выброса и артериального давления осциллометрический: методические рекомендации. – М., 2006. – Текст : непосредственный.
3. Архипов, В.В. Контроль над бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового наблюдательного исследования НИКА / В.В. Архипов, Е.В. Григорьева, Е.В. Гавришина. – Текст : непосредственный // Пульмонология. – 2011. – № 6. – С. 87–93.
4. Асимметричный диметиларгинин у больных ревматологическими заболеваниями: неклассический фактор сердечно-сосудистого риска? / Е.П. Колесова, А.Л. Маслянский, О.П. Ротарь [и др.]. – Текст : непосредственный // Артериальная гипертензия.- 2019.- Т. 25, № 5.- С. 510-519.
5. Бельтюков, Е.К. Эпидемиология аллергического ринита и бронхиальной астмы в Свердловской области / Е.К. Бельтюков, К.П. Братухин. – Текст : непосредственный // Доктор.Ру. – 2015. – № 7. – С. 11–14.
6. Бобров, В.А. Состояние миокарда, гемодинамика и прессорные гуморальные субстанции у больных с бронхиальной астмой и артериальной гипертензией / В.А. Бобров, С.Н. Поливода, В.И. Боброва. – Текст : непосредственный // Клинич. медицина. –1989. – № 11. – С.31–35.
7. Брагина, А.Е. Влияние факторов риска на уровень оксида азота у больных эссенциальной артериальной гипертензией / А.Е. Брагина, В.И. Подзолков, Н.А. Мурашко. – Текст : непосредственный // Доктор.Ру. – 2013. – № 6(84). – С. 15–9.
8. Бронхиальная астма в России: результаты национального исследования качества медицинской помощи больным бронхиальной астмой / А.Г. Чучалин, А.Н. Цой, В.В. Архипов, Е.А.Гавришина. – Текст : непосредственный// Пульмонология. – 2006. – № 6. – С. 94–102.

9. Бронхиальная астма и артериальная гипертензия. совместный вклад в развитие эндотелиальной дисфункции, связанной с дефицитом синтеза оксида азота / А.Н. Стафеев, Н.И. Логвиненко, П.П. Терешков [и др.]. – Текст : непосредственный // Сибирский медицинский вестник.- 2020.- № 1.- С. 3-7.

10. Будневский А.В., Трибунцева Л.В., Иванчук Ю.С., Шкатова Я.С., Токмачев Р.Е. Коморбидная патология у пациентов с бронхиальной астмой: обзор литературы // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2021. Т. 9, №1. С. 136-146.

11. Васильев, А.П. Варианты функциональной организации микроциркуляции кожи у больных артериальной гипертонией по результатам лазерной доплеровской флоуметрии / А.П. Васильев, Н.Н. Стрельцова, М.А. Секисова. – Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2015. – № 4 (120). – С. 7-12.

12. Взаимосвязи между уровнями асимметричного диметиларгинина, высокочувствительного С-реактивного белка, фракталкина и трансферрина у пациентов с острым коронарным синдромом / Е.А. Полунина, К.Ю. Кузьмичев, Л.П. Воронина, О.С. Полунина. – Текст : непосредственный // Астраханский медицинский журнал.- 2020.- Т. 15, № 3.- С. 71-78.

13. Воронков, А.В. Эндотелиальная дисфункция и пути её фармакологической коррекции : дис. д-ра мед. наук / А.В. Воронков; Волгоградский государственный медицинский университет. – Волгоград, 2011. – Текст : непосредственный.

14. Высокочастотная ультразвуковая доплерография в оценке состояния тканевой микроциркуляции и вазорегулирующей функции эндотелия у больных сердечно–сосудистыми заболеваниями / О.Л. Бокерия, Н.Т. Салия, М.А. Сокольская, А.Ш. Крымшамхалова. – Текст : непосредственный // Биомедицинская радиоэлектроника. – 2015. – № 3. – С. 3–16.

15. Ганиев, Б.С. Анализ своевременной диагностики бронхиальной астмы в контингенте и причины поздней диагностики / Б.С.Ганиев. – Текст : непосредственный // Молодой ученый.- 2020.- № 40 (330).- С. 135-136.

16. Давыдкин, И.Л. Клинико-диагностическое значение нарушений микроциркуляции у пациентов с гипертоническими кризами / И.Л. Давыдкин,

М.Г. Бакшеев, Н.А. Кириченко. – Текст : непосредственный // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. Социальные, гуманитарные, медико-биологические науки. – 2014. – Т.16, № 5-4. – С.1269-1272.

17. Даушева, А.Х. Метод количественной оценки десквамированных эндотелиальных клеток в диагностике эндотелиальной дисфункции у больных бронхиальной астмой / А.Х. Даушева, П.А. Лебедев, О.В. Мищенко. – Текст : непосредственный // Актуальные вопросы последипломного образования и здравоохранения: материалы межрегиональной научно-практической конференции / под редакцией Г.П. Котельникова, С.Н. Измалкова. – 2008. – С. 308-310.

18. Динамика молекул межклеточной адгезии и ассиметричного диметиларгинина при местной холодовой травме / М.И. Михайличенко, К.Г. Шаповалов, В.А. Мудров [и др.]. – Текст : непосредственный // Тромбоз, гемостаз и реология.- 2021.- № 2.- С. 70-79.

19. Добрынина, О.Д. Диагностика бронхиальной астмы у детей: монооксид углерода, как маркер воспаления в бронхиальном дереве / О.Д. Добрынина, В.В. Мещеряков. – Текст : непосредственный // Российский вестник перинатологии и педиатрии.- 2019.- Т. 64, № 4.- С. 268-269.

20. Дорофиев, Н.Н. Роль сосудистого эндотелия в организме и универсальные механизмы изменения его активности (обзор литературы) / Н.Н. Дорофиев. – Текст : непосредственный // Бюллетень физиологии и патологии дыхания.- 2018.- № 68.- С. 107-116.

21. Драпкина, О.М. Сосудистый возраст. Механизмы старения сосудистой стенки. Методы оценки сосудистого возраста / О.М. Драпкина, Б.А. Манджиева. – Текст : непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Vol.13, № 5. – С.74-81.

22. Емельянов, А.В. Особенности бронхиальной астмы в пожилом и старческом возрасте / А.В. Емельянов. – Текст : непосредственный // Русский медицинский журнал. – 2016. – Т. 24, № 16. – С. 1102–1107.

23. Жданов, В.Ф. Клинико–статистическая характеристика больных неспецифическими заболеваниями легких с системной артериальной гипертензией / В.Ф. Жданов. – Текст : непосредственный // Актуальные проблемы пульмонологии: сб. науч. тр. – Л., 1991. – С.89–93.

24. Жданов, В.Ф. Системная артериальная гипертензия у больных бронхиальной астмой: автореф. дис... д–ра мед. наук / В.Ф. Жданов. – СПб., 1993. – 48с. – Текст : непосредственный.

25. Задионченко, В.С. Системная и легочная артериальная гипертензия при хронических неспецифических заболеваниях легких / В.С. Задионченко, Н.В. Волкова, С.М. Копалова. – Текст : непосредственный // Рус. мед. журнал. – 1996. – Т.4, № 12. – С.12–17.

26. Зелинская, Д.И. Задачи здравоохранения по снижению заболеваемости и смертности при бронхолегочной патологии в детском возрасте / Д.И. Зелинская. – Текст : непосредственный // Педиатрия. – 2000. – № 1. – С. 22.

27. Иванов, С.В. Жесткость сосудистой стенки и отражение пульсовой волны в связи с артериальной гипертензией / С.В. Иванов, А.Н. Рябиков, С.К. Малютина. – Текст : непосредственный // Бюллетень СО РАМН. – 2008. – №3. – С. 131.

28. Иванова, О.Н. Эпидемиология и факторы риска развития бронхиальной астмы у детей на севере / О.Н. Иванова, П.Г. Петрова, Н.Н. Барашкова. – Текст : непосредственный // Наука и образование. – 2006. – № 2. – С. 116–200.

29. Как улучшить помощь детям с бронхиальной астмой? / М.М. Чепурная, Т.А. Афолина, Г.П. Белан [и др.]. – Текст : непосредственный // Главный врач юга России. – 2010. – № 3 (22). – С. 45–46.

30. Каретникова, В.М. К вопросу о финансовых затратах в связи с инвалидностью при бронхообструктивных заболеваниях / В.М. Каретникова, И.Л. Петрунько. – Текст : непосредственный // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – Т. 97, № 6. – С. 171–173.

31. Кириченко, А.А. Микроциркуляция при артериальной гипертензии и на фоне нормализации артериального давления с помощью антигипертензивной

терапии / А.А. Кириченко, И.М. Аверьянова. – Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2012. – № 3 (95). – С. 38-41.

32. Корокин, М.В. Пути фармакологической коррекции патогенетических нарушений метаболизма оксида азота при моделировании эндотелиальной дисфункции: дис. д-ра мед. наук / М.В. Корокин; ГОУ ВПО "Московская медицинская академия". – Москва, 2012. – Текст : непосредственный.

33. Кузьмичева, Н.В. Антагонисты кальция в лечение артериальной гипертонии у больных с хроническим бронхообструктивным синдромом: дис... канд. мед. наук / Н.В. Кузьмичева. – М., 1999. – 166с. – Текст : непосредственный.

34. Курбачева, О.М. Фенотипы и эндотипы бронхиальной астмы: от патогенеза и клинической картины к выбору терапии / О.М. Курбачева, К.С. Павлова. – Текст : непосредственный // Российский Аллергологический Журнал. – 2013. – № 1. – С. 15–24.

35. Мамедова, У.Э. Особенности течения и эффективность современного лечения больных бронхиальной астмой у лиц пожилого и старческого возраста / У.Э. Мамедова, О.Д. Добрынина. – Текст : непосредственный // Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной, клинической медицины и фармации: материалы 52-й ежегодной Всерос. конф. студентов и молодых ученых, посвящ. 90-летию д-ра мед. наук, профессора, засл. деят. науки РФ Павла Васильевича Дунаева.- 2018.- С. 132.

36. Мамедова, Ф.Х. Состояние правых отделов сердца и лёгочная гемодинамика при гипертонической болезни: автореф. дис... канд. мед. наук / Ф.Х. Мамедова. – М., 1996. – 24 с. – Текст : непосредственный.

37. Манухина, Е.Б. Роль оксида азота в сердечно–сосудистой патологии: взгляд патофизиолога / Е.Б. Манухина. – Текст : непосредственный // Рос. кардиологический журн. – 2000. – № 5. – С. 55–61.

38. Маркеры эндотелиальной дисфункции: патогенетическая роль и диагностическое значение (обзор литературы) / Т.В. Степанова, А.Н. Иванов, Н.Е. Терешкина [и др.]. – Текст : непосредственный // Клиническая лабораторная диагностика.- 2019.- Т. 64, № 1.- С. 34-41.

39. Мельникова, Ю.С. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней / Ю.С. Мельникова, Т.П. Макарова. – Текст : непосредственный // Казанский медицинский журнал. – 2015. – Т. 49, № 6. – С. 659–65.

40. Метаболический предшественник карнитина триметил-L-лизин и метилированные продукты аргинина у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы / А.А. Жлоба, Т.Ф. Субботина, Е.С. Алексеевская [и др.]. – Текст : непосредственный // Артериальная гипертензия. – 2015. – Т. 21, № 6. – С. 587–94.

41. Методы диагностики эндотелиальной дисфункции / А.В. Шабров, А.С. Галенко, Ю.П. Успенский, К.А. Лосева. – Текст : непосредственный // Бюллетень сибирской медицины.- 2021.- Т. 20, № 2.- С. 202-209.

42. Механизмы нарушения метаболизма L-аргинина в эндотелиальных клетках / Дж.Т. Маммедова, А.В. Соколов, И.С. Фрейдлин, Э.А. Старикова. – Текст : непосредственный // Биохимия.- 2021.- Т. 86, № 2.- С. 175-185.

43. Мещерякова, Н.Н. Рациональная терапия бронхиальной астмы / Н.Н. Мещерякова. – Текст : непосредственный // Consiliummedicum. – 2006. – № 10. – С.72–75.

44. Мини-программа для расчета доверительного интервала частоты и доли в медицинских исследованиях с помощью андроид-планшета / С.С. Перцов, С.Д. Арутюнов, С.А. Муслон, А.М. Гржибовский. – Текст : непосредственный // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2017. – № 9. – С. 34-38. – URL: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=11821> (дата обращения: 12.03.2020).

45. Морфологические изменения стенки сосудов при эндотелиальной дисфункции / А.В. Шилов, М.В. Мнихович, Р.Е. Калинин [и др.]. – Текст : непосредственный // Журнал анатомии и гистопатологии.- 2017.- Т.6,№2.- С.115-121. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2017-6-2-115-121>.

46. Назарова, О.А. Состояние микроциркуляции и эластичность сосудистой стенки у пациентов с гипертонической болезнью II стадии / О.А. Назарова, А.В.

Назарова. – Текст : непосредственный // Врач-аспирант. – 2012. – Т. 52, № 4. – С. 48- 56.

47. Наткина, Д.У. Роль асимметричного диметиларгинина в развитии нарушений регионарного кровообращения у пациентов с неконтролируемым течением артериальной гипертензии: дис. канд. мед. наук / Д.У. Наткина. – Москва, 2020. – Текст : непосредственный.

48. Недогода, С.В. Сосудистая жесткость и скорость распространения пульсовой волны: новые факторы риска сердечно–сосудистых осложнений и мишени для фармакотерапии / С.В. Недогода, Т.А. Чаляби. – Текст : непосредственный // Болезни сердца и сосудов. – 2006. – Т. 1, №4.

49. Ненашева, Н.М. Современное представление о фенотипах бронхиальной астмы / Н.М. Ненашева. – Текст : непосредственный // Фарматека. – 2013. – № 4. – С. 41–46.

50. Ненашева, Н.М. Фенотипы бронхиальной астмы и выбор терапии / Н.М. Ненашева. – Текст : непосредственный // Практическая пульмонология. – 2014. – № 2. – С. 2–11.

51. О состоянии системы синтеза оксида азота при коморбидном течение бронхиальной астмы и гипертонической болезни / А.Н. Стафеев, Н.И. Логвиненко, П.П. Терешков, А.В. Марковский. – Текст : непосредственный // Медико-фармацевтический журнал «Пульс».- 2021.- Т. 23, № 7.- С. 86-94.

52. Оценка корреляционных связей между уровнем асимметричного диметиларгинина и показателями эндотелий-зависимой вазодилатации у пациентов с острым коронарным синдромом / К.Ю. Кузьмичев, О.С. Полунина, Л.П. Воронина, Е.А. Полунина. – Текст : непосредственный // Трудный пациент.- 2020.- Т. 18, № 6-7.- С. 6-9.

53. Оценка состояния кардиореспираторной системы больных с сочетанием бронхиальной астмы и артериальной гипертензии, эффекты комплексной терапии / Ш.Ш. Тиллоева, Д.А.Рахимова, О. Гусенов, Н.А.Козиолова. – Текст : непосредственный // New day in Medicine.- 2020.- № 2 (30).- С. 227-230.

54. Палеев, Н.Р. Эндотелий: механизмы действия и перспективы изучения / Н.Р. Палеев, В.А. Одинокова, С.Н. Мравян. – Текст : непосредственный // Кардиология. – 1993. – Т.33, № 1. – С.65–68.

55. Перспективы лечения бронхиальной астмы с использованием малых интерферирующих РНК / Ж.А. Миронова, В.И. Трофимов, В.В. Высочинская [и др.]. – Текст : непосредственный // Пульмонология. – 2012. – № 4. – С. 100–105.

56. Подзолков, В.И. Артериальная гипертензия / В.И. Подзолков. – М.: Медицинское информационное агентство, 2016. – С. 80–3. – Текст : непосредственный.

57. Подзолков, В.И. Роль асимметричного диметиларгинина в развитии артериальной гипертензии / В.И. Подзолков, Т.А. Сафронова, Д.У. Наткина. – Текст : непосредственный // Клиническая медицина. – 2017. – Т. 95, № 11. – С. 965–970. doi: 10.18821/0023-2149-2017-95-11-965-970

58. Подзолков, В.И. Эндотелиальная дисфункция у больных с контролируемой и неконтролируемой артериальной гипертензией / В.И. Подзолков, Т.А. Сафронова, Д.У. Наткина. – Текст : непосредственный // Терапевт. арх.- 2019.- Т. 91, № 9.- С. 108-114.

59. Попова, И.А. Клиническое значение маркеров эндотелиальной дисфункции в прогрессировании интерстициальных болезней легких : дис. канд. мед. наук / И.А. Попова; ГОУ ВПО "Российский университет дружбы народов". – Москва, 2010. – Текст : непосредственный.

60. Роль легких в метаболизме некоторых маркеров повреждения эндотелия в норме и при первичной легочной гипертензии / И.Е. Чазова, Т.В. Мартынюк, В.П. Масенко [и др.]. – Текст : непосредственный // Кардиология.– 2000.– Т. 40, № 8.– С. 13–15.

61. Роль эндотелиальной дисфункции в генезе сердечно-сосудистой патологии / С.Н. Иванов, Е.А. Старовойтова, Л.М. Огородова, Т.Г. Волкова. – Текст : непосредственный // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). – 2007. – Т. 22, № 1. – С. 99–104.

62. Садыкова, Д.И. Значение дисфункции эндотелия при артериальной гипертензии у детей и подростков / Д.И. Садыкова, Е.В. Сергеева, Г.Н. Афлятумова. – Текст : непосредственный // Практическая медицина. – 2014. – № 9(85). – С. 24–7.

63. Серебрякова, В.И. Исследование функции внешнего дыхания у больных бронхиальной астмой в сочетании с артериальной гипертензией / В.И. Серебрякова, А.И. Федотов. – Текст : непосредственный // Сб. науч. тр. СПбГСГМИ «Достижения медицины – практическому здравоохранению». – Л., 1990. – С. 50–51.

64. Серебрякова, В.И. Клинико–патогенетические аспекты нейроэндокринной регуляции при сочетании бронхогенной обструкции с артериальной гипертензией / В.И. Серебрякова, А.С. Литвинов. – Текст : непосредственный // Тез. докл. науч. конф. СПбГМА им. И.И. Мечникова «Актуальные вопросы профилактики и лечения наиболее распространенных заболеваний». – СПб., 1997. – С.165.

65. Системная и вторичная легочная артериальная гипертензия / В.С. Задионченко, Н.В. Волкова, А.А. Свиридов [и др.]. – Текст : непосредственный // Рос. кардиол. журн. – 1997. – № 6. – С.28–37.

66. Состояние здоровья школьников Воронежа за 30 лет (1966–1997) / Л.Н. Уланова, Е.К. Сычева, Т.В. Ермолаева [и др.]. – Текст : непосредственный // Рос. педиатрический журн. – 2000. – № 1. – С. 9 – 11.

67. Состояние популяционного противокорьевого иммунитета на фоне эпидемического подъема заболеваемости корью в Украине в 2017-2018 гг. / М.В. Смелянская, И.П. Юдин, М.В. Кучма [и др.]. – Текст : непосредственный // Клиническая инфектология и паразитология. – 2018. – № 2. – С. 166-171.

68. Спичкина, В.Л. Клинико-функциональные особенности течения артериальной гипертензии у больных бронхиальной астмой: дис. ... канд. мед. наук / В.Л. Спичкина. – Рязань, 2007. – Текст : непосредственный.

69. Стрюк, Р.И. Дисфункция эндотелия – ранний маркер дебюта артериальной гипертензии / Р.И. Стрюк, Я.В. Брыткова. – Текст : непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – №13(S2). – С. 110–а.

70. Стрюкова, Е.В. Биохимические маркеры эндотелиальной дисфункции и гемостаза при атеросклерозе и гены, ответственные за их регуляцию / Е.В. Стрюкова, Ю.И. Рагино, В.Н. Максимов. – Текст : непосредственный // Атеросклероз.- 2017.- Т. 13, № 1.- С. 49-56.

71. Суточный профиль артериального давления и структурно-функциональные изменения сердечно-сосудистой системы при начальной стадии гипертонической болезни / Н.К. Рунихина, А.Н. Рогоза, О.А. Вихерт, Г.Г.Арабидзе. – Текст : непосредственный // Терапев. арх. – 1995. – Т.67,№ 9. – С.39–42. .

72. Уровень асимметричного диметиларгинина у пациентов с нестабильной стенокардией и острым инфарктом миокарда / Е.А. Полунина, К.Ю. Кузьмичев, Л.П. Воронина, О.С. Полунина. – Текст : непосредственный // Медицинский алфавит.- 2020.- № 13.- С. 12-15.

73. Урясьев, О.М. Бронхиальная астма и коморбидная кардиальная патология: частота и клинико-функциональные особенности / О.М. Урясьев. – Текст : непосредственный // Земский врач. – 2013. – № 3. – С. 22-27.

74. Урясьев, О.М. Бронхиальная астма и коморбидные состояния: частота, клинические взаимодействия и оптимизация лечения: дис. ... д-ра мед. наук / О.М. Урясьев. – Рязань, 2013. – Текст : непосредственный.

75. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы / А.Г. Чучалин, З.Р. Айсанов, А.С. Белевский [и др.]. – Москва: Российское респираторное общество, 2016. – 64 с. – Текст : непосредственный.

76. Функциональное состояние сосудов микроциркуляторного русла у больных артериальной гипертонией 1-2-й степени / Е.В. Мордвинова, Е.В. Ощепкова, А.А. Федорович, А.Н. Рогоза. – Текст : непосредственный // Системные гипертензии. – 2014. – Т. 11, № 2. – С. 29-35.

77. Хаишева, Л.А. Микроциркуляторное русло у пациентов с артериальной гипертонией / Л.А. Хаишева, С.В. Шлык, Т.Ю. Быковская. – Текст : непосредственный // Атеросклероз и дислипидемии. – 2013. – № 3 (12). – С. 49-55.

78. Чернявская, Т.К. Современные подходы к диагностике и коррекции эндотелиальной дисфункции у пациентов с артериальной гипертонией / Т.К. Чернявская. – Текст : непосредственный // Лечебное дело. – 2013. – №2. – С.118–130.

79. Шаханов, А.В. Клиническое значение полиморфизма генов NOS1 и NOS3 и Оксида Азота у больных бронхиальной астмой и гипертонической болезнью: дис. канд. мед. наук / А.В. Шаханов. – Рязань, 2017. – Текст : непосредственный.

80. Шахнис, Е.Р. Прогностическое значение эндотелиальной дисфункции в формировании легочной гипертензии у больных бронхиальной астмой : дис. канд. мед. наук / Е.Р. Шахнис; ГОУ ВПО "Ивановская государственная медицинская академия". – Иваново, 2008. – Текст : непосредственный.

81. Шахнис, Е.Р. Роль эндотелиальной дисфункции в формировании легочной гипертензии у больных с бронхиальной астмой молодого и среднего возраста / Е.Р. Шахнис, С.А. Борута, М.Г. Омеляненко. – Текст : непосредственный // Аллергология и иммунология. – 2007. – Т. 8, № 1. – С. 100.

82. Шумна, Т.Е. Оценка функционального состояния дыхательной системы у детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом / Т.Е. Шумна О.С. Федосеева, Т.П. Зинченко. – Текст : непосредственный // Світ медицини та біології.- 2020.- Т. 16, № 3 (73).- С. 140-144.

83. Щеглова, Л.В. Особенности адаптации системы кровообращения у подростков с нейроциркуляторной дистонией / Л.В. Щеглова. – Текст : непосредственный // Материалы конференции «Педиатрия на рубеже веков, проблемы, пути развития», посвященной 75-летию СПбГПМА. – СПб., 2000. – Ч.2. – С.236–238.

84. Щеглова, Л.В. Соматоформная вегетативная дисфункция у подростков (клинико–патогенетические механизмы кардиоваскулярных расстройств): автореф. дис. д–ра мед. наук / Л.В. Щеглова. – СПб., 2002. – 42 с. – Текст : непосредственный.

85. Яковлева, О.А. Гетерогенность и фармакотерапия бронхиальной астмы: по материалам Европейского респираторного общества / О.А. Яковлева, А.О. Жамба.

– Текст : непосредственный // Рациональная фармакотерапия. – 2010. – № 2 (15). – С. 34–36.

86. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering [et al.]. – Text : visual // Eur Heart J. – 2018. – Vol. 39. – P. 3021-104.

87. A comparison of three different methods to evaluate endothelium-dependent vasodilation in the elderly: The prospective investigation of the vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) Study / L. Lind, N. Fors, J. Hall [et al.]. – Text : visual // Arterioscler. Thromb. Vase. Biol. – 2005. – Vol. 25, № 11. – P. 2368–2375.

88. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure / P. Vallance, A. Leone, A. Calver [et al.]. – Text : visual // Lancet. – 1992. – Vol. 339(8793). – P. 572–5.3

89. Assessment of asthma control: the SERENA study / A. Corrado, Teresa Renda, Guido Polese, Andrea Rossi. – Text : visual // Respiratory medicine. – 2013. – Vol. 107, № 11. – P. 1659–1666.

90. Assessment of peripheral vascular endothelial function with finger arterial wave amplitude / J.T. Kuvin, A.R. Patel, K.A. Sliney [et al.]. – Text : visual // Am. Heart. J. – 2003. – Vol. 146, № 1. – P. 168–174.

91. Association of Serum Asymmetric Dimethylarginine with the Severity of Coronary Artery Disease: A Pilot Study / L. Goudhaman, A. Raja Jagadeesan, S. Sundaramoorthi [et al.]. –Text : visual // Rep Biochem Mol Biol.- 2021.- Vol.10,№ 2.- P.302-306. doi: 10.52547/rbmb.10.2.302.PMID: 34604419 Free PMC article.

92. Associations between lung and endothelial function in early middle age / R.J. Hancox, L. Thomas, M.J.A. Williams, M.R. Sears. –Text : visual // Respirology.- 2020.- Vol.25,№ 1.- P.89-96. doi: 10.1111/resp.13556. Epub 2019 Apr 15.PMID: 30985946

93. Asthma control in Europe: a real-world evaluation based on an international population-based study / L. Cazzoletti, A. Marcon, C. Janson [et al.]. – Text : visual // *Journal of allergy and clinical immunology*. – 2007. – Vol. 120, № 6. – P. 1360–1367.

94. Asthma endotypes: A new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome / J. Lötvall, C.A. Akdis, L.B. Bacharier [et al.]. – Text : visual // *Journal of allergy and clinical immunology*. – 2011. – Vol. 127, № 2. – P. 355–360.

95. Asthma in the elderly: a different disease? / S. Battaglia, C.A. Akdis, L.B. Bacharier [et al.]. – Text : visual // *Breathe*. – 2016. – Vol. 12, № 1. – P. 18–28.

96. Asymmetric and symmetric dimethylarginine and sympathetic nerve traffic after renal denervation in patients with resistant hypertension / G. Grassi, G. Seravalle, F.Q. Trevano [et al.]. – Text : visual // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2015. – Vol. 10, № 9. – P. 1560–7.

97. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a promising biomarker for cardiovascular disease? / G. Bouras, S. Deftereos, D. Tousoulis [et al.]. – Text : visual // *Curr. Top. Med. Chem.* – 2013. – Vol. 13, № 2. – P. 180–200.

98. Asymmetric dimethylarginine determines the improvement of endothelium-dependent vasodilation by simvastatin: Effect of combination with oral L-arginine / G.I. Boger, T.K. Rudolph, R. Maas [et al.]. – Text : visual // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 49, № 23. – P. 2274–82.

99. Asymmetric dimethylarginine induces apoptosis via p38 MAPK/caspase-3-dependent signaling pathway in endothelial cells / D.J. Jiang, S.J. Jia, Z. Dai, Y.J. Li. – Text : visual // *J. Mol. Cell Cardiol.* – 2006. – Vol. 40, № 4. – P. 529–39.

100. Asymmetric dimethylarginine is an independent risk factor for coronary heart disease: results from the multicenter Coronary Artery Risk Determination investigating the Influence of ADMA Concentration (CARDIAC) study / F. Schulze, H. Lenzen, C. Hanefeld [et al.]. – Text : visual // *Am. Heart J.* – 2006. – Vol. 152, № 3. – P. 493.e1–8.

101. Asymmetrical dimethylarginine (ADMA) and risk of acute coronary events. Does statin treatment influence plasma ADMA levels? / V.P. Valkonen, J.

Laakso, H. Paiva [et al.]. – Text : visual // *Atherosclerosis*. – 2003. – Suppl.4. – P. 19–22.

102. Beta–2 Adrenergic Receptor (ADRB2) Gene Polymorphisms and the Risk of Asthma: A Meta–Analysis of Case–Control Studies / S.–Q. Liang, X.L. Chen, J.M.Deng. – Text : visual// *PLoS ONE*. – 2014. – Vol. 9, № 8. – P. e104488.

103. Blackwell, S. The biochemistry, measurement and current clinical significance of asymmetric dimethylarginine / S. Blackwell. – Text : visual // *Clin. Biochem.* – 2010. – Vol. 47(Pt.1). – P. 17–28.

104. Bragina, A.E. Influence of risk factors on the level of nitric oxide in patients with essential arterial hypertension / A.E. Bragina, V.I. Podzolkov, N.A. Murashko. – Text : visual // *Doktor.Ru*. – 2013. – Vol. 84, № 6. – P. 15–9.

105. Cahill, Paul A. Vascular endothelium – Gatekeeper of vessel health / Paul A. Cahill, Eileen M. Redmond. – Text : visual // *Atherosclerosis*. – 2016. – Vol. 248. – P. 97–109. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.007

106. Caplin, B. Endogenous nitric oxide synthase inhibitors in the biology of disease: markers, mediators, and regulators / B. Caplin, J. Leiper. – Text : visual // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2012. – Vol. 32, № 6. – P. 1343–53.

107. Cardiovascular Risk Factors and Their Relationship with Vascular Dysfunction in South African Children of African Ancestry / Edna N. Matjuda, Godwill A. Engwa, Samuel Nkeh Chungag Anye [et al.]. –Text : visual // *J Clin Med.*- 2021.- Vol. 10,№ 2.- P.354. doi: 10.3390/jcm10020354.

108. Cazzola, M. 5–HT modifiers as a potential treatment of asthma / M. Cazzola, M.G. Matera. – Text : visual // *Trends Pharmacol. Sci.*– 2000.– Vol.21. –P.13–16. 111

109. Chronic cough in Korean adults: a literature review on common comorbidity / S.–Y. Kang,G.W. Kim, W.J.Song [et al.]. – Text : visual // *Asia Pacific allergy*. – 2016. – Vol. 6, № 4. – P. 198–206.

110. Comparison of biomarkers of endothelial dysfunction and microvascular endothelial function in patients with primary aldosteronism and essential hypertension / Miaomiao Sang , Yu Fu, Chenmin Wei [et al.]. –Text : visual // *J Renin Angiotensin*

Aldosterone Syst. - 2021.- Vol. 22, № 1.- P.1470320321999491. doi: 10.1177/1470320321999491.

111. Cooke, J.P. Does ADMA cause endothelial dysfunction / J.P. Cooke. – Text : visual // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2000. – Vol. 20, № 9. – P. 2032–2037.

112. Cross-sectional relations of digital vascular function to cardiovascular risk factors in the Framingham Heart Study / N.M. Hamburg, M.J. Keyes, M.G. Larson [et al.]. – Text : visual // *Circ.* – 2008. – Vol. 117, № 19. – P. 2467–2474.

113. Davignon, J. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis / J. Davignon, P. Ganz. – Text : visual // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109, № 23 (Suppl. 1). – P. III27–32.

114. Differential contribution of Nox1, Nox2 and Nox4 to kidney vascular oxidative stress and endothelial dysfunction in obesity / Mercedes Muñoz, Maria Elvira López-Oliva, Claudia Rodríguez [et al.]. – Text : visual // *Redox Biol.* – 2020. – Vol. 28. – P. 101330. doi: 10.1016/j.redox.2019.101330

115. Dimethylarginines ADMA and SDMA: the real water-soluble small toxins? / E. Schepers, T. Speer, S. Bode-Boger [et al.]. – Text : visual // *Semin. Nephrol.* – 2014. – Vol.34, № 2. – P.97-105.

116. Does vascular endothelial dysfunction play a role in physical frailty and sarcopenia? A systematic review / A.T. Amarasekera, D. Chang, P. Schwarz, T.C. Tan. –Text : visual // *Age Ageing.*- 2021.- Vol.50,№ 3.- P.725-732. doi: 10.1093/ageing/afaa237.PMID: 33951149

117. Donato, Anthony J. Mechanisms of Dysfunction in the Aging Vasculature and Role in Age-Related Disease / Anthony J. Donato, Daniel R. Machin, Lisa A. Lesniewski. – Text : visual // *Circ Res.* – 2018. – Vol. 123, № 7. – P. 825–848. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.312563

118. Economic and health effect of full adherence to controller therapy in adults with uncontrolled asthma: a simulation study / Z. Zafari, Larry D. Lynd, J. Mark FitzGerald, Mohsen Sadatsafavi. – Text : visual // *Journal of allergy and clinical immunology.* – 2014. – Vol. 134, № 4. – P. 908–915.e3.

119. Effect of simvastatin on plasma asymmetric dimethylarginine concentration in patients with chronic kidney disease / V. Panichi, E. Mantuano, S. Paoletti [et al.]. – Text : visual // *J. Nephrol.* – 2008. – Vol.21. – P.38–44.

120. Elevation of derivatives of reactive oxygen metabolites elevated in young «Disaster Responders» in hypertension due to Great East Japan Earthquake / Y. Shiraishi, T. Kujiraoka, D. Hakuno [et al.]. – Text : visual // *Int. Heart J.* – 2016. – Vol. 57, № 1. – P. 61–6.

121. Endothelial dysfunction in patients with peripheral arterial disease and chronic hyperhomocysteinemia: potential role of ADMA / K. Sydow, B. Hornig, N. Arakawa [et al.]. – Text : visual // *Vasc. Med.* – 2004. – Vol. 9, № 2. – P. 93–101.

122. Endothelial Dysfunction and Pentraxin-3 in Clinically Stable Adult Asthma Patients / R. Pacholczak-Madej, P. Kuzmiersz, T. Iwaniec [et al.]. –Text : visual // *J Investig Allergol Clin Immunol.*- 2021.- Vol.31,№ 5.- P.417-425. doi: 10.18176/jiaci.0563. Epub 2020 May 6.PMID: 32376513 Free article.

123. Endothelial Dysfunction in Pulmonary Hypertension: Cause or Consequence? / Kondababu Kurakula, Valérie F. E. D. Smolders, Olga Tura-Ceide [et al.]. – Text : visual // *Biomedicines.* – 2021. – Vol. 9,№ 1. – P. 57. doi: 10.3390/biomedicines9010057

124. Endothelial Dysfunction, Inflammation and Coronary Artery Disease: Potential Biomarkers and Promising Therapeutical Approaches / Diana Jhoseline Medina-Leyte, Oscar Zepeda-García, Mayra Domínguez-Pérez [et al.]. – Text : visual // *Int J Mol Sci.* – 2021. – Vol. 22,№ 8. – P. 3850. doi: 10.3390/ijms22083850

125. Endothelial Dysfunction: Is There a Hyperglycemia-Induced Imbalance of NOX and NOS? / Cesar A. Meza, Justin D. La Favor, Do-Houn Kim, Robert C. Hickner. – Text : visual // *Int J Mol Sci.* – 2019. – Vol. 20,№ 15. – P. 3775. doi: 10.3390/ijms20153775

126. Endothelial Extracellular Vesicles: From Keepers of Health to Messengers of Disease / Allison Mathiesen, Tyree Hamilton, Nigeste Carter [et al.]. – Text : visual // *Int J Mol Sci.* – 2021. – Vol. 22,№ 9. – P. 4640. doi: 10.3390/ijms22094640

127. Endothelial function predicts progression of carotid intima–media thickness / J.P.J. Halcox, A.E. Donald, E. Ellins [et al.]. – Text : visual // *Circulation*. – 2009. – Vol. 119, №7. – P. 1005–1012.

128. Endothelium and Its Alterations in Cardiovascular Diseases: Life Style Intervention / Gaia Favero, Corrado Paganelli, Barbara Buffoli [et al.]. – Text : visual // *Biomed Res Int*. – 2014. – Vol. 2014. – P. 801896. doi: 10.1155/2014/801896

129. Faraci, F.M. Response of cerebral blood vessels to an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase / F.M. Faraci, J.E.J. Brian, D.D. Heistad. – Text : visual // *Am. J. Physiol*. – 1995. – Vol. 269, №5 (Pt. 2). – P. H1522–7.

130. Ghosh, S. Modulation of asthma pathogenesis by nitric oxide pathways and therapeutic opportunities / S. Ghosh, S.C. Erzurum. – Text : visual // *Drug discovery today. Disease mechanisms*. – 2012. – Vol. 9, № 3–4. – P. e89–e94.

131. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2016 update). – URL: <http://ginasthma.org/2016-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention>. – Text : electronic.

132. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary / E.D. Bateman, S.S. Hurd, P.J. Barnes [et al.]. – Text : visual // *European respiratory journal*. – 2021. – Vol. 31, № 1. – P. 143–178.

133. Gokce, N. L–arginine and hypertension / N. Gokce // *J. Nutr*. – 2004. – Vol. 134, №10 (Suppl.). – P. 2807S–11S.

134. Goto, Kenichi. Endothelium-Dependent Hyperpolarization (EDH) in Hypertension: The Role of Endothelial Ion Channels / Kenichi Goto, Toshio Ohtsubo, Takanari Kitazono. – Text : visual // *Int J Mol Sci*. – 2018. – Vol. 19, № 1. – P. 315. doi: 10.3390/ijms19010315

135. Guidelines for severe uncontrolled asthma / C. Cisneros Serrano, Moreno C. Melero, Sánchez C. Almonacid [et al.]. – Text : visual // *Archivos de Bronconeumología*. – 2015. – Vol. 51, № 5. – P. 235–246.

136. High–frequency ultrasound dopplerography in the evaluation of tissue microcirculation and vasoregulatory endothelial function in patients with cardiovascular

diseases / O.L. Bokeriya, N.T. Saliya, M.A. Sokol'skaya, A.Sh. Krymshamkhalova. – Text : visual // Biomeditsinskaya radioelektronika. – 2015. – Vol. 3. – P. 3–16.

137. Impact of combined elevations of homocysteine and asymmetric dimethylarginine on all-cause death - The Tanushimaru Study / K. Toyomasu, H. Adachi, M. Enomoto [et al.]. –Text : visual // J Cardiol.- 2021.- Vol.78, № 2.- P.129-135. doi: 10.1016/j.jjcc.2021.01.011. Epub ahead of print. PMID: 33551145

138. Inan, B. Are increased oxidative stress and asymmetric dimethylarginine levels associated with masked hypertension? / B. Inan, I. Ates, N. Ozkayar. – Text : visual // Clin. Exp. Hypertens. – 2016. – Vol. 38, № 3. – P. 294-8.

139. Inhibition of airway remodeling and inflammatory response by Icariin in asthma / L. Hu, L. Li, H. Zhang [et al.]. –Text : visual // BMC Complement Altern Med.- 2019.- Vol. 19, № 1.- P.316. doi: 10.1186/s12906-019-2743-x.PMID: 31744482 Free PMC article.

140. Invited commentary for asymmetric dimethylarginine (ADMA): Is it a risk factor in the repair of aortic coarctation? / C.C. Do-Nguyen, R.M. Stevens, J.B. Ochoa Gautier [et al.]. –Text : visual // J Card Surg.- 2021.- Vol.36, № 8.- P.2741-2742. doi: 10.1111/jocs.15600. Epub 2021 May 16.PMID: 33993544 No abstract available.

141. Klima, L. Structure and function of large arteries in hypertension in relation to oxidative stress markers / L. Klima, K. Kawecka-Jaszcz, K. Stolarz-Skrzypek. – Text : visual // Kardiol. Pol. – 2013. – Vol. 71, № 9. – P. 917–23.

142. Left ventricular diastolic dysfunction and plasma asymmetric dimethylarginine concentration in persons with essential hypertension / R. Poreba, P. Gac, M. Poreba [et al.]. – Text : visual // Arch. Med. Sci. – 2015. – Vol. 11, № 3. – P. 521–9.

143. Leiper, J.M. The synthesis and metabolism of asymmetric dimethylarginine (ADMA) / J.M. Leiper, P. Vallance. – Text : visual // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 2006. – Vol. 62, № 13. – P. 33–8.

144. Levels of endothelial substances in patients with newly identified hypertension compared with healthy controls / Vladislav Biel, Jan Novák, Veronika Rimalova [et al.]. –Text : visual // Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia.-2021.- Vol. 165, № 4.- P.395-401.DOI:10.5507/bp.2020.062

145. Li, H. Nitric oxide in the pathogenesis of vascular disease / H. Li, U. Forstermann. – Text : visual // *J. Pathol.* – 2000. – Vol. 190. – P. 244–254.

146. Maas, R. Pharmacotherapies and their influence on asymmetric dimethylarginine (ADMA) / R. Maas. – Text : visual // *Vasc. Med.* – 2005. – Vol. 10, № 1. – P. 49–57.

147. Mackenzie, I.S. Assessment of arterial stiffness in clinical practice (review) / I.S. Mackenzie, I.B. Wilkinson, J. R. Cockcroft. – Text : visual // *Q. J. Med.* – 2002. – Vol. 95. – P. 67–74.

148. Man, Andy W. C. Impact of Lifestyles (Diet and Exercise) on Vascular Health: Oxidative Stress and Endothelial Function / Andy W. C. Man, Huige Li, Ning Xia. – Text : visual // *Oxid Med Cell Longev.* – 2020. – Vol. 2020. – P. 1496462. doi: 10.1155/2020/1496462

149. Management of asthma in pregnancy guided by measurement of fraction of exhaled nitric oxide: a double-blind, randomised controlled trial / H. Powell, V.E. Murphy, D.R. Taylor [et al.]. – Text : visual // *Lancet.* – 2011. – Vol. 378, № 9795. – P. 983–990.

150. Manning, P. Asthma control and management: a patient's perspective / P. Manning, P. Grealley, E. Shanahan. – Text : visual // *Irish medical journal.* – 2005. – Vol. 98, № 10. – P. 231–235.

151. Metabolic precursor of carnitine trimethyl-L-lysine and methylated arginine products in patients with diseases of the cardiovascular system / A.A. Zhloba, T.F. Subbotina, E.S. Alekseevskaya [et al.]. – Text : visual // *Arterial'naya gipertenziya.* – 2015. – Vol. 21, № 6. – P. 587–94.

152. Metformin reduces asymmetric dimethylarginine and prevents hypertension in spontaneously hypertensive rats / C.M. Tsai, H.C. Kuo, C.N. Hsu [et al.]. – Text : visual // *Transl. Res.* – 2014. – Vol. 164, № 6. – P. 452–9.

153. Metformin treatment lowers asymmetric dimethylarginine concentrations in patients with type 2 diabetes / T. Asagami, F. Abbasi, M. Stuelinger [et al.]. – Text : visual // *Metabolism.* – 2002. – Vol. 51, № 7. – P. 843–6.

154. MicroRNAs and obesity-induced endothelial dysfunction: key paradigms in molecular therapy / Karima Ait-Aissa, Quynh My Nguyen, Mohanad Gabani [et al.]. –

Text : visual // Cardiovasc Diabetol. – 2020. – Vol. 19. – P. 136. doi: 10.1186/s12933-020-01107-3

155. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. – Text : visual // Am J Kidney Dis. – 2002. – Vol.39, № 2 (Suppl 1). – P. S1–266.

156. Nitric oxide regulates local arterial distensibility in vivo / I.B. Wilkinson, A. Qasem, C.M. McEniery [et al.] // Circulation. – 2002. – Vol. 105. – P. 213–217.

157. Ober, C. Perspectives on the past decade of asthma genetics / C. Ober. – Text : visual // Journal of allergy and clinical immunology. – 2005. – Vol. 116, № 2. – P. 274–278.

158. Ober, C. The Genetics of Asthma and Allergic Disease: A 21st Century Perspective / C. Ober, T.–C. Yao. – Text : visual // Immunological reviews. – 2011. – Vol. 242, № 1. – P. 10–30.

159. Oxidative Stress and New Pathogenetic Mechanisms in Endothelial Dysfunction: Potential Diagnostic Biomarkers and Therapeutic Targets / Maria Giovanna Scioli, Gabriele Storti, Federico D'Amico [et al.]. – Text : visual // J Clin Med. – 2020. – Vol. 9, № 6. – P. 1995. doi: 10.3390/jcm9061995

160. Oxidative stress in patients with essential hypertension: a comparison of dippers and non-dippers / A. Gonenc, A. Hacycevki, Y. Tavit [et al.]. – Text : visual // Eur. J. Intern. Med. – 2013. – Vol. 24, № 2. – P. 139–44.

161. Pathological effects of ionizing radiation: endothelial activation and dysfunction / Bjorn Baselet, Pierre Sonveaux, Sarah Baatout, An Aerts. – Text : visual // Cell Mol Life Sci. – 2019. – Vol. 76, № 4. – P. 699–728. doi: 10.1007/s00018-018-2956-z

162. Pathophysiological characteristics of asthma in the elderly: a comprehensive study / H. Inoue, A. Niimi, T.Takeda [et al.]. – Text : visual // Annals of allergy, asthma & immunology. – 2014. – Vol. 113, № 5. – P. 527–533.

163. Peroxynitrite augments fibroblast-mediated tissue remodeling via myofibroblast differentiation / T. Ichikawa, Akira Koarai, Satoru Yanagisawa [et al.]. –

Text : visual // American journal of physiology – Lung cellular and molecular physiology. – 2008. – Vol. 295, № 5. – P. L800–8.

164. Phenotypes and endotypes of uncontrolled severe asthma: new treatments / P. Campo, F. Rodríguez, S.Sánchez-García [et al.]. – Text : visual // Journal of investigational allergology & clinical immunology. – 2013. – Vol. 23, № 2. – P. 76–88.

165. Plasma asymmetric dimethylarginine modifies the effect of pravastatin on myocardial blood flow in young adults / T. Janatuinen, J. Laakso, R. Laaksonen [et al.]. – Text : visual // Vasc. Med. – 2003. – Vol. 8, № 3. – P. 185–9.

166. Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study / C. Zoccali, S. Bode-Boger, F. Mallamaci [et al.]. – Text : visual // Lancet. – 2001. – Vol. 358(9299). – P. 2113–7.

167. Prevalence and severity of symptoms of asthma, rhinitis, and eczema in 13– to 14–year–old children in Taipei, Taiwan / D.–C. Yan, L.S. Ou, T.L.Tsai [et al.]. – Text : visual // Annals of allergy, asthma & immunology. – 2005. – Vol. 95, № 6. – P. 579–585.

168. Price, M.J. Development of an economic model to assess the cost effectiveness of asthma management strategies / M.J. Price, A.H. Briggs. – Text : visual // Pharmacoeconomics. – 2002. – Vol. 20, № 3. – P. 183–94.

169. Purification and cDNA sequence of an inducible nitric oxide synthase from a human tumor cell line / P.A. Sherman, V.E. Laubach, B.R. Reep, E.R.Wood. – Text : visual// Biochemistry. – 1993. – Vol. 32, № 43. – P. 11600–5.

170. Rates and predictors of uncontrolled bronchial asthma in elderly patients from western Romania / M. Iosif, I. Marincu, S. Frent[et al.] . – Text : visual // Clinical interventions in aging. – 2015. – Vol. 10. – P. 963.

171. Regulation of nitric oxide synthesis by dimethylarginine dimethylaminohydrolase / R.J. MacAllister, H. Parry, M. Kimoto [et al.]. – Text : visual // Br. J. Pharmacol. – 1996. – Vol. 119, № 8. – P. 1533–40.

172. Role of impaired endothelium independent vasodilation in ischemic manifestations of coronary artery disease / I.T. Meredith, A.C. Yeung, F.F. Weidinger [et al.]. – Text : visual // Circulation, 1993. – Vol. 87 (S.V). – P. V56–V66.

173. Role of SGK1 in nitric oxide inhibition of ENaC in Na⁺-transporting epithelia / M.N. Helms, L. Yu, B.Malik [et al.]. – Text : visual // American journal of physiology – Cell physiology. – 2005. – Vol. 289, № 3. – P. C717–26.

174. Ross, R. Atherosclerosis: an inflammatory disease / R. Ross. – Text : visual // N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 340, № 2. – P. 115–26.

175. Sadykova, D.I. The importance of endothelial dysfunction in hypertension in children and adolescents / D.I. Sadykova, E.V. Sergeeva, G.N. Aflyatumova. – Text : visual // Prakticheskaya meditsina. – 2014. – Vol. 85, № 9. – P. 2–7.

176. Safar, M.E. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases / M.E. Safar, B.I. Levy, H. Struijker–Boudier. – Text : visual // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 2864 – 2869.

177. Schmidt, R.J. Total nitric oxide production is low in patients with chronic renal disease / R.J. Schmidt, C. Baylis. – Text : visual // Kidney Int. – 2000. – Vol. 58. – P.1261-1266.

178. S-nitrosoglutathione reductase: an important regulator in human asthma / L.G. Que, Z. Yang, J.S. Stamler [et al.]. – Text : visual // American journal of respiratory and critical care medicine. – 2009. – Vol. 180, № 3. – P. 226–31.

179. Stabilization of asthma prevalence among adolescents and increase among schoolchildren (ISAAC phases I and III) in Spain / L. Garcia–Marcos, A.B. Quirós, G.G.Hernández [et al.]. – Text : visual // Allergy. – 2004. – Vol. 59, № 12. – P. 1301–1307.

180. Structural organization of the human neuronal nitric oxide synthase gene (NOS1) / A.V. Hall, H. Antoniou, Y.Wang [et al.]. – Text : visual // The journal of biological chemistry. – 1994. – Vol. 269, № 52. – P. 33082–90.

181. Stryuk, R.I. Endothelial dysfunction is an early marker of arterial hypertension debut / R.I. Stryuk, Ya.V. Brytkova. – Text : visual // Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. – 2014. – Vol. 13(S2). – P. 110–a.

182. Sudden death in young persons with uncontrolled asthma – a nationwide cohort study in Denmark / A.J. Gullach, B. Risgaard, T.H.Lynge [et al.]. – Text : visual // BMC Pulmonary Medicine. – 2015. – Vol. 15, № 1. – P. 35.

183. Surdacki, A. L-arginine analogs—inactive markers or active agents in atherogenesis. *Cardiovasc / A. Surdacki.* – Text : visual // *Hematol. Agents Med. Chem.* – 2008. – Vol. 6, № 4. – P. 302–11.

184. Surveying the prevalence of asthma, allergic rhinitis and eczema in school-children in Khon Kaen, Northeastern Thailand using the ISAAC questionnaire: phase III / J. Teeratakulpisarn, S. Wiangnon, P. Kosalaraksa, S.Heng. – Text : visual// *Asian Pacific journal of allergy and immunology.* – 2004. – Vol. 22, № 4. – P. 175–81.

185. Tain, Y.L. Restoration of asymmetric dimethylargininenitric oxide balance to prevent the development of hypertension / Y.L. Tain, L.T. Huang. – Text : visual // *Int. J. Mol. Sci.* – 2014. – Vol. 15, № 7. – P. 11773–82.

186. Targeting vascular (endothelial) dysfunction / Andreas Daiber, Sebastian Steven, Alina Weber [et al.]. – Text : visual // *Br J Pharmacol.* – 2017. – Vol. 174, № 12. – P. 1591–1619. doi: 10.1111/bph.13517

187. Thakore, Pratish. Transient Receptor Potential Channels and Endothelial Cell Calcium Signaling. – Text : visual / Pratish Thakore, Scott Earley // *Compr Physiol.* – 2019. – Vol. 9, № 3. – P. 1249–1277. doi: 10.1002/cphy.c180034

188. The Aerocrine exhaled nitric oxide monitoring system NIOX is cleared by the US Food and Drug Administration for monitoring therapy in asthma / P.E. Silkoff, M. Carlson, T. Bourke [et al.]. – Text : visual // *Journal of allergy and clinical immunology.* – 2004. – Vol. 114, № 5. – P. 1241–56.

189. The epidemiology of asthma and its comorbidities in Poland – Health problems of patients with severe asthma as evidenced in the Province of Lodz / M. Panek, G. Michał, S. Michał [et al.]. – Text : visual // *Respiratory medicine.* – 2016. – Vol. 112. – P. 31–38.

190. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee Report / M. Masoli, D. Fabian, S. Holt [et al.] . – Text : visual // *Allergy.* – 2004. – Vol. 59, № 5. – P. 469–478.

191. The use of exhaled nitric oxide to guide asthma management: a randomized controlled trial / D.E. Shaw, M.A. Berry, M. Thomas [et al.] . – Text : visual // *American journal of respiratory and critical care medicine.* – 2007. – Vol. 176, № 3. – P. 231–7.

192. Tissue-specific downregulation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase in hyperhomo-cysteinemia / S. Dayal, R.N. Rodionov, E. Arning [et al.]. – Text : visual // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2008 Aug;295(2):H816-25.

193. Uncontrolled asthma in a commercially insured population from 2002 to 2007: trends, predictors, and costs / G.S. Sawicki, Y. Vilc, M.Schatz [et al.]. – Text : visual // *Journal of asthma.* – 2010. – Vol. 47, № 5. – P. 574–580.

194. Untangling asthma phenotypes and endotypes / I. Agache, C. Akdis, M. Jutel, J.C.Virchow. – Text : visual // *Allergy.* – 2012. – Vol. 67, № 7. – P. 835–846.

195. Vascular compliance and cardiovascular disease: a risk factor or a marker? / S.P. Glasser, D.K. Arnett, G.E. McVeigh [et al.]. – Text : visual // *Am. J. Hypertens.* – 1997. – Vol. 10. – P. 1175–1189.

196. Verma, S. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist / S. Verma, T.J. Anderson. – Text : visual // *Circulation.* – 2002. – Vol. 105, № 5. – P. 546–9.

197. Walsh, C.A. Syncope and sudden death in the adolescent / C.A. Walsh. – Text : visual // *Adolesc. Med.* – 2001. – Vol. 12, № 1. – P. 105–112.

198. Welch, G. Nitric oxide and cardiovascular system / G. Welch, J. Loscalzo. – Text : visual // *J. Cardio-vasc. Surg.* – 1994. – Vol. 41, № 9. – P. 361 – 371.

199. Wheezing in Chinese schoolchildren: disease severity distribution and management practices, a community-based study in Hong Kong and Guangzhou / F.W.S. Ko, H.Y. Wang, G.W. Wong [et al.]. – Text : visual // *Clinical and experimental allergy.* – 2005. – Vol. 35, № 11. – P. 1449–1456.

200. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the global asthma insights and reality surveys / K.F. Rabe, M. Adachi, C.K.Lai [et al.]. – Text : visual // *Journal of allergy and clinical immunology.* – 2004. – Vol. 114, № 1. – P. 40–47.

201. Yeryomenko, G. The role of fractalkine and monocyte chemoattractant protein-1 in the progression of asthma / G. Yeryomenko. – Text : visual // *Georgian Med News.* – 2018. – Vol. 274. – P. 125-130. PMID: 29461240

202. Yeryomenko, G.V. The dependence of the endothelial function on comorbid states in patients with asthma / G.V. Yeryomenko. –Text : visual // Wiad Lek.- 2018.- Vol.71,№2 (Pt 1).- P.329-332.PMID: 29729167

Приложение А

Результаты описательной статистики и расчета критерия Краскела-Уоллиса с апостериорным сравнением (Dunn test) гемодинамических показателей контрольной группы и пациентов с БА, имеющие отягощенную и не отягощенную наследственность

Пок-ли	Группы	n	Me(Q ²⁵ :Q ⁷⁵)	\bar{x} (-95%CI:+95CI)	(Min:Max)	σ	Cv, %	K-W test	Dunn test
ДАД	Не отягощена {1}	30	65,5(60:72)	66,6(63,5:69,6)	(52:80)	8,1	12,2	Kruskal-Wallis test: H (2, N= 86) =23,39065 p = 0,00001	{1и2}z=0,36, p=1
	Отягощена {2}	14	67(60:74)	67,8(63,1:72,5)	(55:81)	8,1	12,0		{1и3}z=4,19, p=0,0001
	Контроль {3}	42	57(51:64)	56,9(54,4:59,4)	(42:73)	8,0	14,0		{2и3}z=3,62, p=0,0009
Ср АД	Не отягощена {1}	30	95(90:98)	94,4(92,2:96,5)	(80:104)	5,7	6,0	Kruskal-Wallis test: H (2, N= 86) =27,19600 p = 0,00001	{1и2}z=0,41, p=1
	Отягощена {2}	14	95(91:100,5)	96,4(91,1:101,7)	(77,5:116)	9,1	9,5		{1и3}z=4,51, p=0
	Контроль {3}	42	85(83:91)	86,5(84,6:88,4)	(76:99)	6,1	7,1		{2и3}z=3,92, p=0,0003
САД	Не отягощена {1}	30	124,5(114:130)	122,1(118,5:125,8)	(105:136)	9,8	8,0	Kruskal-Wallis test: H (2, N= 86) =10,06992 p = 0,0065	{1и2}z=0,63, p=1
	Отягощена {2}	14	126(117:133)	125(117,4:132,6)	(100:152)	13,1	10,5		{1и3}z=2,53, p=0,0341
	Контроль {3}	42	116(111:120)	116,1(113,4:118,8)	(101:145)	8,6	7,4		{2и3}z=2,62, p=0,0262

Пок-ли	Группы	n	Me(Q25:Q75)	\bar{x} (-95%CI:+95CI)	(Min:Max)	σ	Cv, %	K-W test	Dunn test
АДп	Не отягощена {1}	30	56(42:69)	55,6(50,4:60,7)	(27:74)	13,9	24,9	Kruskal-Wallis test: H (2, N= 86) = 0,5119473 p = 0,7742	{1и2}z=0,32, p=1
	Отягощена {2}	14	56(52:66)	57,2(50,3:64,1)	(36:75)	12,0	20,9		{1и3}z=0,71, p=1
	Контроль {3}	42	5,9(5:7,5)	6,2(5,7:6,7)	(3,6:9,9)	1,6	25,5		{2и3}z=0,22, p=1
ЧСС	Не отягощена {1}	30	71(68:74)	72,8(67,9:77,8)	(51:111)	13,3	18,2	Kruskal-Wallis test: H (2, N= 86) =2,968336 p = 0,2267	{1и2}z=1,31, p=0,5741
	Отягощена {2}	14	72(70:83)	78,6(69,1:88)	(61:125)	16,3	20,8		{1и3}z=0,45, p=1
	Контроль {3}	42	69(64:79)	70,7(67,7:73,7)	(52:90)	9,7	13,7		{2и3}z=1,72, p=0,2583
СВ (МО)	Не отягощена {1}	30	4,6(4:5,3)	4,6(4,2:5,1)	(2,1:7,1)	1,3	27,3	Kruskal-Wallis test: H (2, N= 86) =18,09498 p = 0,0001	{1и2}z=0,16, p=1
	Отягощена {2}	14	4,3(3,9:6)	4,9(4:5,7)	(2,9:7,9)	1,5	30,1		{1и3}z=3,91, p=0,0003
	Контроль {3}	42	5,9(5:7,5)	6,2(5,7:6,7)	(3,6:9,9)	1,6	25,5		{2и3}z=2,85, p=0,0129
СИ	Не отягощена {1}	30	2,3(2:2,7)	2,4(2,1:2,6)	(1:3,9)	0,7	28,5	Kruskal-Wallis test: H (2, N= 86) =17,43064 p = 0,0002	{1и2}z=0,07, p=1
	Отягощена {2}	14	2,1(1,7:2,6)	2,5(1,9:3,1)	(1,5:5,1)	1,0	40,4		{1и3}z=3,8,p =0,0004
	Контроль {3}	42	3(2,5:3,2)	3(2,8:3,2)	(2,1:5,8)	0,6	21,4		{2и3}z=2,86, p=0,0125

Пок-ли	Группы	n	Me(Q25:Q75)	\bar{x} (-95%CI:+95CI)	(Min:Max)	σ	Cv, %	K-W test	Dunn test
УО	Не отягощена {1}	30	63,5(56:78)	64,7(58,1:71,2)	(29:96)	17,5	27,0	Kruskal-Wallis test: H (2, N= 86) =24,14726 p = 0,00001	{1и2}z=0,9, p=1
	Отягощена {2}	14	59,5(52:62)	62,1(52,5:71,8)	(42:104)	16,8	27,0		{1и3}z=3,97, p=0,0002
	Контроль {3}	42	91,5(69:107)	89,1(81,1:97,1)	(51:191)	25,8	29,0		{2и3}z=4,02, p=0,0002
Дарт	Не отягощена {1}	30	0,375(0,25:0,41)	0,352(0,323:0,38)	(0,21:0,46)	0,08	21,7	Kruskal-Wallis test: H (2, N= 86) =10,11079 p = 0,0064	{1и2}z=0,88, p=1
	Отягощена {2}	14	0,305(0,25:0,39)	0,326(0,281:0,37)	(0,23:0,46)	0,08	23,6		{1и3}z=2,37, p=0,0535
	Контроль {3}	42	0,4(0,38:0,42)	0,609(0,447:0,77)	(0,2:1,93)	0,52	85,3		{2и3}z=2,76, p=0,0175
Парт	Не отягощена {1}	30	0,99(0,88:1,44)	1,157(0,995:1,319)	(0,6:2)	0,43	37,4	Kruskal-Wallis test: H (2, N= 86) =18,08523 p = 0,0001	{1и2}z=1,82, p=0,2044
	Отягощена {2}	14	0,78(0,67:0,98)	0,916(0,673:1,16)	(0,48:2)	0,42	46,0		{1и3}z=2,68, p=0,0224
	Контроль {3}	42	1,235(1,12:1,86)	1,4(1,275:1,525)	(0,6:2)	0,40	28,7		{2и3}z=3,99, p=0,0002
СПВ	Не отягощена {1}	30	729(666:810)	707,4(643,2:771,6)	(300:1019)	171,9	24,3	Kruskal-Wallis test: H (2, N= 86) =5,783649 p = 0,0555	{1и2}z=0,37, p=1
	Отягощена {2}	14	774,5(597:931)	756,9(623:890,7)	(300:1178)	231,9	30,6		{1и3}z=1,98, p=0,1415
	Контроль {3}	42	642(526:731)	639,9(583,2:696,5)	(47:1027)	181,7	28,4		{2и3}z=1,92, p=0,1627

Пок-ли	Группы	n	Me(Q25:Q75)	\bar{x} (-95%CI:+95CI)	(Min:Max)	σ	Cv, %	K-W test	Dunn test
ПСС_Расчет	Не отягощена {1}	30	1,2(0,9:1,4)	1,3(1,1:1,4)	(0,4:2,9)	0,5	42,1	Kruskal-Wallis test: H (2, N= 86) =13,26661 p = 0,0013	{1и2}ž=0,79, p=1
	Отягощена {2}	14	1(0,9:1,2)	1,2(0,9:1,4)	(0,6:2,3)	0,5	40,0		{1и3}ž=2,87, p=0,0124
	Контроль {3}	42	1,4(1,2:1,9)	1,5(1,4:1,7)	(0,9:2,6)	0,4	27,7		{2и3}ž=3,05, p=0,0068
ОСПС	Не отягощена {1}	30	1489(1307:2192)	1647,5(1452,8:1842,2)	(696:2569)	521,4	31,6	Kruskal-Wallis test: H (2, N= 86) =19,94197 p = 0,00001	{1и2}ž=1,1,p =0,8186
	Отягощена {2}	14	1619(1446:1998)	1804,5(1429,9:2179,1)	(894:3021)	648,9	36,0		{1и3}ž=3,43, p=0,0018
	Контроль {3}	42	1294(1053:1420)	1239,8(1164,8:1314,7)	(684:1656)	240,6	19,4		{2и3}ž=3,81, p=0,0004

Примечание: \bar{x} (-95%CI:+95CI) – среднее значение и 95% доверительные интервалы для среднего значения; Me(Q²⁵:Q⁷⁵) - медиана (25% квартиль:75% квартиль); (Min:Max) - минимальное и максимальное значение; σ -среднеквадратическое отклонение; Cv - коэффициент вариации; H – вычисленное значение критерия Краскелла – Уоллиса;df - число степеней свободы; N – объем выборки; ž – вычисленное значение критерия Данна (множественное парное сравнение средних рангов); p – уровень значимости; жирным шрифтом выделены статистически значимые различия, с критическим уровнем значимости 0,05

Приложение Б

Результаты описательной статистики и расчета критерия Краскела-Уоллиса с апостериорным сравнением (Dunn test) гемодинамических показателей контрольной группы и пациентов с разной продолжительностью течения БА

Пок-ли	Группы	n	Me(Q ²⁵ :Q ⁷⁵)	\bar{x} (-95%CI:+95CI)	(Min:Max)	σ	Cv,%	K-W test	Dunn test	
ДАД	До 5 лет {1}	20	62(60:74,5)	65,6(61,7:69,4)	(55:78)	8,3	12,7	Kruskal-Wallis test: H (3, N= 86) =24,30141 p = 0,00001	{1и2} $\acute{z}=0,87,$ p=1	{2и4} $\acute{z}=3,44,$ p=0,0035
	5-10 лет {2}	10	70(60:78)	69(62,2:75,8)	(52:80)	9,5	13,7		{1и3} $\acute{z}=0,8,$ p=1	{3и4} $\acute{z}=3,73,$ p=0,0011
	Более 10 {3}	14	65(64:70)	67,5(63,6:71,4)	(60:81)	6,7	9,9		{1и4} $\acute{z}=3,21,$ p=0,0081	
	Контроль {4}	42	57(51:64)	56,9(54,4:59,4)	(42:73)	8,0	14,0		{2и3} $\acute{z}=0,14,$ p=1	
Ср АД	До 5 лет {1}	20	95(91,5:97,5)	93,9(91,2:96,6)	(77,5:104)	5,8	6,2	Kruskal-Wallis test: H (3, N= 86) =27,26452 p = 0,00001	{1и2} $\acute{z}=0,44,$ p=1	{2и4} $\acute{z}=3,44,$ p=0,0034
	5-10 лет {2}	10	96,3(91,5:100)	95,3(90,4:100,2)	(80:102,5)	6,8	7,2		{1и3} $\acute{z}=0,$ 35,p=1	{3и4} $\acute{z}=3,78,$ p=0,001
	Более 10 {3}	14	93(90:102)	96,4(91,4:101,3)	(85:116)	8,6	8,9		{1и4} $\acute{z}=3,84,$ p=0,0007	
	Контроль {4}	42	85(83:91)	86,5(84,6:88,4)	(76:99)	6,1	7,1		{2и3} $\acute{z}=0,11,$ p=1	

Пок-ли	Группы	n	Me(Q ²⁵ :Q ⁷⁵)	\bar{x} (-95%CI:+95CI)	(Min:Max)	σ	Cv, %	K-W test	Dunn test	
САД	До 5 лет {1}	20	124(115:129,5)	122,3(117,7:126,8)	(100:136)	9,8	8,0	Kruskal-Wallis test: H (3, N= 86) =10,04772 p = 0,0182	{1и2} \acute{z} =0,24, p=1	{2и4} \acute{z} =1,57, p=0,704
	5-10 лет {2}	10	125,5(110:130)	121,6(114:129,2)	(105:135)	10,6	8,7		{1и3} \acute{z} =0,44, p=1	{3и4} \acute{z}=2,68, p=0,0439
	Более 10 {3}	14	126(115:134)	125,2(117,8:132,6)	(106:152)	12,8	10,2		{1и4} \acute{z} =2,36, p=0,1086	
	Контроль {4}	42	116(111:120)	116,1(113,4:118,8)	(101:145)	8,6	7,4		{2и3} \acute{z} =0,59, p=1	
АДп	До 5 лет {1}	20	56,5(43,5:70)	56,7(50,2:63,2)	(34:75)	14,0	24,6	Kruskal-Wallis test: H (3, N= 86) =1,138616 p = 0,7678	{1и2} \acute{z} =0,69, p=1	{2и4} \acute{z} =1,04, p=1
	5-10 лет {2}	10	54(40:65)	52,6(42:63,2)	(27:71)	14,8	28,2		{1и3} \acute{z} =0,22, p=1	{3и4} \acute{z}=0,08, p=1
	Более 10 {3}	14	60(50:66)	57,7(51,3:64,1)	(36:73)	11,1	19,3		{1и4} \acute{z} =0,37, p=1	
	Контроль {4}	42	56(52:64)	59,2(55,8:62,7)	(46:94)	11,1	18,7		{2и3} \acute{z} =0,82, p=1	

Пок-ли	Группы	n	Me(Q ²⁵ :Q ⁷⁵)	\bar{x} (-95%CI:+95CI)	(Min:Max)	σ	Cv, %	K-W test	Dunn test	
ЧСС	До 5 лет {1}	20	71,5(68:74)	75,5(68:82,9)	(52:125)	16,0	21,1	Kruskal-Wallis test: H (3, N= 86) =2,352663 p = 0,5025	{1и2} \acute{z} =0,67, p=1	{2и4} \acute{z} =0,04, p=1
	5-10 лет {2}	10	70,5(68:72)	72,2(61,5:82,9)	(52:111)	14,9	20,7		{1и3} \acute{z} =0,5, p=1	{3и4} \acute{z} =1,35, p=1
	Более 10 {3}	14	74,5(68:83)	75,3(68,2:82,4)	(51:100)	12,3	16,3		{1и4} \acute{z} =0,9, p=1	
	Контроль {4}	42	56(52:64)	59,2(55,8:62,7)	(46:94)	11,1	18,7		{2и3} \acute{z} =1,05, p=1	
СВ (МО)	До 5 лет {1}	20	4,6(4,2:6,1)	5,1(4,5:5,7)	(3,3:7,9)	1,3	25,5	Kruskal-Wallis test: H (3, N= 86) =19,54039 p = 0,0002	{1и2} \acute{z} =1,01, p=1	{2и4} \acute{z} =3,15, p=0,0097
	5-10 лет {2}	10	4,2(2,4:5,1)	4,2(3:5,4)	(2,1:7,1)	1,7	39,9		{1и3} \acute{z} =0,99, p=1	{3и4} \acute{z} =3,45, p=0,0034
	Более 10 {3}	14	4,6(3,8:5,1)	4,5(4:5)	(2,9:6)	0,9	20,6		{1и4} \acute{z} =2,64, p=0,0496	
	Контроль {4}	42	5,9(5:7,5)	6,2(5,7:6,7)	(3,6:9,9)	1,6	25,5		{2и3} \acute{z} =0,11, p=1	

Пок-ли	Группы	n	Me(Q ²⁵ :Q ⁷⁵)	\bar{x} (-95%CI:+95CI)	(Min:Max)	σ	Cv, %	K-W test	Dunn test	
СИ	До 5 лет {1}	20	2,4(2,1:3)	2,6(2,2:3)	(1,7:5,1)	0,8	32,1	Kruskal-Wallis test: H (3, N= 86) =18,76890 p = 0,0003	{1и2} $\hat{z}=0,92,$ p=1	{2и4} $\hat{z}=3,03,$ p=0,0148
	5-10 лет {2}	10	2,2(1,3:2,8)	2,2(1,6:2,7)	(1:3,3)	0,8	37,7		{1и3} $\hat{z}=0,99,$ p=1	{3и4} $\hat{z}=3,42,$ p=0,0038
	Более 10 {3}	14	2,3(1,7:2,6)	2,3(1,9:2,7)	(1,5:3,9)	0,6	28,4		{1и4} $\hat{z}=2,61,$ p=0,0545	
	Контроль {4}	42	3(2,5:3,2)	3(2,8:3,2)	(2,1:5,8)	0,6	21,4		{2и3} $\hat{z}=0,02,$ p=1	
УО	До 5 лет {1}	20	63(57,5:79)	68,8(60,7:76,9)	(40:104)	17,2	25,0	Kruskal-Wallis test: H (3, N= 86) =25,06588 p = 0,00001	{1и2} $\hat{z}=1,06,$ p=1	{2и4} $\hat{z}=3,51,$ p=0,0027
	5-10 лет {2}	10	59,5(46:69)	58(44,5:71,5)	(29:86)	18,9	32,6		{1и3} $\hat{z}=1,11,$ p=1	{3и4} $\hat{z}=3,93,$ p=0,0005
	Более 10 {3}	14	60(50:74)	61(52,5:69,5)	(40:90)	14,6	24,0		{1и4} $\hat{z}=3,04,$ p=0,0143	
	Контроль {4}	42	91,5(69:107)	89,1(81,1:97,1)	(51:191)	25,8	29,0		{2и3} $\hat{z}=0,06,$ p=1	

Пок-ли	Группы	n	Me(Q ²⁵ :Q ⁷⁵)	\bar{x} (-95%CI:+95CI)	(Min:Max)	σ	Сv, %	K-W test	Dunn test	
Дарт	До 5 лет{1}	20	0,405(0,375:0,42)	0,381(0,35:0,411)	(0,24:0,46)	0,07	17,0	Kruskal-Wallis test: H (3, N= 86) =21,19431 p = 0,0001	{1и2} $\hat{z}=3,03,$ p=0,0144	{2и4} $\hat{z}=3,62,$ p=0,0017
	5-10 лет{2}	10	0,35(0,25:0,37)	0,315(0,268:0,362)	(0,21:0,38)	0,07	21,0		{1и3} $\hat{z}=2,62,$ p=0,0535	{3и4} $\hat{z}=3,28,$ p=0,0063
	Более 10{3}	14	0,28(0,25:0,38)	0,311(0,265:0,357)	(0,22:0,46)	0,08	25,6		{1и4} $\hat{z}=0,37,$ p=1	
	Контроль {4}	42	0,4(0,38:0,42)	0,609(0,447:0,77)	(0,2:1,93)	0,52	85,3		{2и3} $\hat{z}=0,64,$ p=1	
Парт	До 5 лет{1}	20	1,16(0,965:1,825)	1,334(1,111:1,557)	(0,69:2)	0,48	35,7	Kruskal-Wallis test: H (3, N= 86) =29,00024 p = 0,00001	{1и2} $\hat{z}=2,18,$ p=0,1747	{2и4} $\hat{z}=3,05,$ p=0,0136
	5-10 лет{2}	10	0,88(0,78:1,15)	0,968(0,726:1,21)	(0,6:1,66)	0,34	34,9		{1и3} $\hat{z}=3,66,$ p=0,0015	{3и4} $\hat{z}=4,88,$ p=0
	Более 10{3}	14	0,815(0,67:0,94)	0,799(0,69:0,907)	(0,48:1,1)	0,19	23,5		{1и4} $\hat{z}=0,84,$ p=1	
	Контроль {4}	42	1,235(1,12:1,86)	1,4(1,275:1,525)	(0,6:2)	0,40	28,7		{2и3} $\hat{z}=1,04,$ p=1	

Пок-ли	Группы	n	Me(Q ²⁵ :Q ⁷⁵)	\bar{x} (-95%CI:+95CI)	(Min:Max)	σ	Cv, %	K-W test	Dunn test	
СПВ	До 5 лет {1}	20	646,5(530,5:730,5)	620,7(535,7:705,7)	(300:923)	181,7	29,3	Kruskal-Wallis test: H (3, N= 86) =15,74337 p = 0,0013	{1и2} $\hat{z}=2,73,$ p=0,0377	{2и4} $\hat{z}=2,99$ p=0,0169
	5-10 лет {2}	10	808(707:850)	818(731,9:904,1)	(673:1019)	120,3	14,7		{1и3} $\hat{z}=2,52,$ p=0,071	{3и4} $\hat{z}=2,82,$ p=0,0289
	Более 10 {3}	14	790(711:931)	801,7(696:907,4)	(499:1178)	183,0	22,8		{1и4} $\hat{z}=0,03,$ p=1	
	Контроль {4}	42	642(526:731)	639,9(583,2:696,5)	(47:1027)	181,7	28,4		{2и3} $\hat{z}=0,44,$ p=1	
ПСС_Расчет	До 5 лет {1}	20	1,2(1:1,4)	1,3(1,1:1,4)	(0,7:2,3)	0,4	30,9	Kruskal-Wallis test: H (3, N= 86) =13,81695 p = 0,0032	{1и2} $\hat{z}=0,61,$ p=1	{2и4} $\hat{z}=2,37,$ p=0,1076
	5-10 лет {2}	10	1,1(0,8:1,3)	1,3(0,7:1,8)	(0,4:2,9)	0,8	60,0		{1и3} $\hat{z}=1,06,$ p=1	{3и4} $\hat{z}=3,13,$ p=0,0107
	Более 10 {3}	14	1(0,8:1,3)	1,1(0,9:1,4)	(0,6:2,2)	0,5	40,7		{1и4} $\hat{z}=2,19,$ p=0,1701	
	Контроль {4}	42	1,4(1,2:1,9)	1,5(1,4:1,7)	(0,9:2,6)	0,4	27,7		{2и3} $\hat{z}=0,32,$ p=1	

Пок-ли	Группы	n	Me(Q ²⁵ :Q ⁷⁵)	\bar{x} (-95%CI:+95CI)	(Min:Max)	σ	Cv, %	K-W test	Dunn test	
ОСПС	До 5 лет {1}	20	1489(1244,5:1652,5)	1526,1(1301,8:1750,3)	(696:2569)	479,1	31,4	Kruskal-Wallis test: H (3, N= 86) =21,33240 p = 0,0001	{1и2} \acute{z} =0,65, p=1	{2и4} \acute{z} =2,7, p=0,0415
	5-10 лет {2}	10	1493,5(1316:2254)	1719,7(1364,5:2074,9)	(1276:2507)	496,5	28,9		{1и3} \acute{z} =1,61, p=0,6457	{3и4} \acute{z} =4,08, p=0,0003
	Более 10 {3}	14	1840,5(1446:2219)	1926,5(1544,6:2308,4)	(815:3021)	661,4	34,3		{1и4} \acute{z} =2,57, p=0,0612	
	Контроль {4}	42	1294(1053:1420)	1239,8(1164,8:1314,7)	(684:1656)	240,6	19,4		{2и3} \acute{z} =0,74, p=1	

Примечание: \bar{x} (-95%CI:+95CI) – среднее значение и 95% доверительные интервалы для среднего значения; Me(Q²⁵:Q⁷⁵) - медиана (25% квартиль:75% квартиль); (Min:Max) - минимальное и максимальное значение; σ -среднеквадратическое отклонение; Cv - коэффициент вариации; H – вычисленное значение критерия Краскелла – Уоллиса;df - число степеней свободы; N – объем выборки; \acute{z} – вычисленное значение критерия Данна (множественное парное сравнение средних рангов); p – уровень значимости; жирным шрифтом выделены статистически значимые различия, с критическим уровнем значимости 0,05

Приложение В

Результаты описательной статистики и расчета критерия Краскела-Уоллиса с апостериорным сравнением (Dunn test) гемодинамических показателей контрольной группы и пациентов с разным фенотипом БА

Пок-ли	Группы	n	Me(Q ²⁵ :Q ⁷⁵)	\bar{x} (-95%CI:+95CI)	(Min:Max)	σ	Cv, %	K-W test	Dunn test	
ДАД	С ожирением {1}	14	65(62:70)	67,3(63,5:71,1)	(60:80)	6,6	9,9	Kruskal-Wallis test: H (3, N= 86) =24,39355 p = 0,00001	{1и2} \acute{z} =0,02, p=1	{2и4} \acute{z} =4,22, p=,0001
	Смешанная {2}	22	68(60:75)	67,8(64,1:71,5)	(55:81)	8,4	12,4		{1и3} \acute{z} =0,94, p=1	{3и4} \acute{z} =1,81, p=0,4215
	Аллергическая {3}	8	65(55:71)	64(55,9:72,1)	(52:78)	9,7	15,1		{1и4} \acute{z} =3,62, p=0,0018	
	Контроль {4}	42	57(51:64)	56,9(54,4:59,4)	(42:73)	8,0	14,0		{2и3} \acute{z} =1, p=1	
Ср АД	С ожирением {1}	14	97,3(93:100,5)	97,9(94:101,8)	(90:116)	6,7	6,9	Kruskal-Wallis test: (3, N= 86) =31,31878 p = 0,00001	{1и2} \acute{z} =0,92, p=1	{2и4} \acute{z} =4,29, p=,0001
	Смешанная {2}	22	94,8(91:98)	94,8(92,3:97,3)	(85:107)	5,6	5,9		{1и3} \acute{z} =2,07, p=0,2324	{3и4} \acute{z} =1,37, p=1
	Аллергическая {3}	8	90,8(84:96,3)	90,4(83,1:97,8)	(77,5:104)	8,8	9,7		{1и4} \acute{z} =4,68, p=0	
	Контроль {4}	42	85(83:91)	86,5(84,6:88,4)	(76:99)	6,1	7,1		{2и3} \acute{z} =1,46, p=0,8722	

Пок-ли	Группы	n	Me(Q ²⁵ :Q ⁷⁵)	\bar{x} (-95%CI:+95CI)	(Min:Max)	σ	Cv, %	K-W test	Dunn test	
САД	С ожирением {1}	14	130(120:134)	128,5(122,5:134,5)	(111:152)	10,4	8,1	Kruskal-Wallis test: H (3, N= 86) =15,93541 p = 0,0012	{1и2} \acute{z} =1,67, p=0,5709	{2и4} \acute{z} =2,21, p=0,1647
	Смешанная {2}	22	122(114:129)	121,8(117,9:125,7)	(110:135)	8,8	7,2		{1и3} \acute{z} =2,43, p=0,0912	{3и4} \acute{z} =0,19, p=1
	Аллергическая {3}	8	116,5(105,5:127,5)	116,9(105,5:128,2)	(100:136)	13,6	11,6		{1и4} \acute{z}=3,73, p=0,0012	
	Контроль {4}	42	116(111:120)	116,1(113,4:118,8)	(101:145)	8,6	7,4		{2и3} \acute{z} =1,22, p=1	
АДп	С ожирением {1}	14	64,5(54:71)	61,2(54,8:67,6)	(42:74)	11,1	18,1	Kruskal-Wallis test: H (3, N= 86) =4,082476 p = 0,2527	{1и2} \acute{z} =1,81, p=0,4197	{2и4} \acute{z} =1,27, p=1
	Смешанная {2}	22	52(41:65)	54(48,2:59,8)	(34:75)	13,1	24,2		{1и3} \acute{z} =1,39, p=0,9811	{3и4} \acute{z} =0,86, p=1
	Аллергическая {3}	8	55,5(40,5:67)	52,9(39,7:66,1)	(27:70)	15,8	29,8		{1и4} \acute{z} =0,92, p=1	
	Контроль {4}	42	56(52:64)	59,2(55,8:62,7)	(46:94)	11,1	18,7		{2и3} \acute{z} =0, p=1	

Пок-ли	Группы	n	Me(Q ²⁵ :Q ⁷⁵)	\bar{x} (-95%CI:+95CI)	(Min:Max)	σ	Cv, %	K-W test	Dunn test	
ЧСС	С ожирением {1}	14	72,5(70:77)	74,5(70:79)	(63:93)	7,8	10,4	Kruskal-Wallis test: H (3, N= 86) =4,298351 p = 0,2310	{1и2} \acute{z} =0,3, p=1	{2и4} \acute{z} =1,23, p=1
	Смешанная {2}	22	72(68:85)	77(68,6:85,4)	(51:125)	18,9	24,6		{1и3} \acute{z} =1,66, p=0,5869	{3и4} \acute{z} =0,8, p=1
	Аллергическая {3}	8	68(66,5:71,5)	68,5(64,7:72,3)	(61:75)	4,5	6,6		{1и4} \acute{z} =1,38, p=1	
	Контроль {4}	42	56(52:64)	59,2(55,8:62,7)	(46:94)	11,1	18,7		{2и3} \acute{z} =1,53, p=0,7627	
СВ (МО)	С ожирением {1}	14	4,2(3,8:5)	4,2(3,7:4,7)	(2,1:5,3)	0,9	21,2	Kruskal-Wallis test: H (3, N= 86) =21,89176 p = 0,0001	{1и2} \acute{z} =1,36, p=1	{2и4} \acute{z}=3,17, p=,0091
	Смешанная {2}	22	4,5(3,9:6,1)	4,9(4,1:5,6)	(2,1:7,9)	1,6	33,1		{1и3} \acute{z} =1,88, p=0,3621	{3и4} \acute{z} =1,22, p=1
	Аллергическая {3}	8	5,1(4,7:5,8)	5,2(4,6:5,8)	(4,2:6,3)	0,7	13,7		{1и4} \acute{z}=4,22, p=0,0001	
	Контроль {4}	42	5,9(5:7,5)	6,2(5,7:6,7)	(3,6:9,9)	1,6	25,5		{2и3} \acute{z} =0,89, p=1	

Пок-ли	Группы	n	Me(Q ²⁵ :Q ⁷⁵)	\bar{x} (-95%CI:+95CI)	(Min:Max)	σ	Cv,%	K-W test	Dunn test	
СИ	С ожирением {1}	14	2,1(1,7:2,4)	2,1(1,8:2,3)	(1:2,6)	0,4	21,9	Kruskal-Wallis test: H (3, N= 86) =23,41091 p = 0,00001	{1и2} $\acute{z}=1,96,$ $p=0,3031$	{2и4} $\acute{z}=2,83$ p=,028
	Смешанная {2}	22	2,4(1,9:3,1)	2,5(2,1:2,9)	(1:5,1)	0,9	37,0		{1и3} $\acute{z}=2,22,$ $p=0,1597$	{3и4} $\acute{z}=1,12,$ $p=1$
	Аллергическая {3}	8	2,6(2,3:3,1)	2,7(2,2:3,3)	(1,8:3,9)	0,6	23,6		{1и4} $\acute{z}=4,58,$ p=0	
	Контроль {4}	42	3(2,5:3,2)	3(2,8:3,2)	(2,1:5,8)	0,6	21,4		{2и3} $\acute{z}=0,76,$ $p=1$	
УО	С ожирением {1}	14	60(49:62)	56,6(49:64,2)	(29:78)	13,2	23,3	Kruskal-Wallis test: H (3, N= 86) =29,05740 p = 0,00001	{1и2} $\acute{z}=0,89,$ $p=1$	{2и4} $\acute{z}=4,11,$ p=,0002
	Смешанная {2}	22	59,5(52:80)	63,9(55,7:72)	(29:96)	18,5	28,9		{1и3} $\acute{z}=2,38,$ $p=0,1052$	{3и4} $\acute{z}=0,86,$ $p=1$
	Аллергическая {3}	8	75,5(68,5:79,5)	76,6(66,1:87,2)	(62:104)	12,6	16,5		{1и4} $\acute{z}=4,49,$ p=0	
	Контроль {4}	42	91,5(69:107)	89,1(81,1:97,1)	(51:191)	25,8	29,0		{2и3} $\acute{z}=1,81,$ $p=0,4198$	

Пок-ли	Группы	n	Me(Q ²⁵ :Q ⁷⁵)	\bar{x} (-95%CI:+95CI)	(Min:Max)	σ	Cv, %	K-W test	Dunn test	
Дарт	С ожирением {1}	14	0,25(0,25:0,28)	0,273(0,24:0,305)	(0,22:0,41)	0,06	20,6	Kruskal-Wallis test: H (3, N= 86) =22,27057 p = 0,0001	{1и2} \acute{z} =3,58, p=0,002	{2и4} \acute{z} =0,71, p=1
	Смешанная {2}	22	0,405(0,37:0,42)	0,376(0,345:0,408)	(0,21:0,46)	0,07	18,8		{1и3} \acute{z} =1,78, p=0,4499	{3и4} \acute{z} =1,62, p=0,6346
	Аллергическая {3}	8	0,375(0,36:0,385)	0,376(0,357:0,395)	(0,35:0,42)	0,02	6,0		{1и4} \acute{z} =4,58, p=0	
	Контроль {4}	42	0,4(0,38:0,42)	0,609(0,447:0,77)	(0,2:1,93)	0,52	85,3		{2и3} \acute{z} =1,06, p=1	
Парт	С ожирением {1}	14	0,8(0,6:0,97)	0,828(0,661:0,995)	(0,48:1,65)	0,29	35,0	Kruskal-Wallis test: H (3, N= 86) =30,66865 p = 0,00001	{1и2} \acute{z} =1,68, p=0,553	{2и4} \acute{z} =3,2 p=,0065
	Смешанная {2}	22	0,975(0,78:1,16)	1,046(0,895:1,197)	(0,64:2)	0,34	32,6		{1и3} \acute{z} =3,98, p=0,0004	{3и4} \acute{z} =0,85, p=1
	Аллергическая {3}	8	1,83(1,17:2)	1,618(1,224:2,011)	(0,94:2)	0,47	29,1		{1и4} \acute{z} =4,65, p=0	
	Контроль {4}	42	1,235(1,12:1,86)	1,4(1,275:1,525)	(0,6:2)	0,40	28,7		{2и3} \acute{z} =2,88, p=0,0241	

Пок-ли	Группы	n	Me(Q ²⁵ :Q ⁷⁵)	\bar{x} (-95%CI:+95CI)	(Min:Max)	σ	Cv, %	K-W test	Dunn test	
СПВ	С ожирением {1}	14	788(666:947)	818,3(712:924,6)	(547:1178)	184,0	22,5	Kruskal-Wallis test: H (3, N= 86) =11,99154 p = 0,0074	{1и2} \acute{z} =1,12, p=1	{2и4} \acute{z} =1,99, p=,2803
	Смешанная {2}	22	729(627:834)	715,6(642,9:788,3)	(304:1009)	164,0	22,9		{1и3} \acute{z} =2,52, p=0,071	{3и4} \acute{z} =0,54 p=1
	Аллергическая {3}	8	620,5(396,5:737,5)	577,4(411,3:743,4)	(300:810)	198,6	34,4		{1и4} \acute{z} =2,94, p=0,0197	
	Контроль {4}	42	642(526:731)	639,9(583,2:696,5)	(47:1027)	181,7	28,4		{2и3} \acute{z} =1,77, p=0,4579	
ПСС	С ожирением {1}	14	1(0,7:1,2)	1(0,8:1,1)	(0,4:1,4)	0,3	32,3	Kruskal-Wallis test: H (3, N= 86) =19,11609 p = 0,0003	{1и2} \acute{z} =1,44, p=0,891	{2и4} \acute{z} =2,75, p=0,0358
	Смешанная {2}	22	1,2(1:1,4)	1,2(1:1,4)	(0,7:2,2)	0,4	32,9		{1и3} \acute{z} =2,53, p=0,0687	{3и4} \acute{z} =0,25, p=1
	Аллергическая {3}	8	1,3(1,1:2,3)	1,6(1:2,3)	(0,9:2,9)	0,7	45,6		{1и4} \acute{z} =3,95, p=0,0005	
	Контроль {4}	42	1,4(1,2:1,9)	1,5(1,4:1,7)	(0,9:2,6)	0,4	27,7		{2и3} \acute{z} =1,52, p=0,7743	

Пок-ли	Группы	n	Me(Q ²⁵ :Q ⁷⁵)	\bar{x} (-95%CI:+95CI)	(Min:Max)	σ	Cv, %	K-W test	Dunn test	
ОСПС	С ожирением {1}	14	1998(1538:2441)	2037,9(1697,3:2378,4)	(1307:3021)	589,9	28,9	Kruskal-Wallis test: H (3, N= 86) =25,30311 p = 0,00001	{1и2} \acute{z} =2,18, p=0,1762	{2и4} \acute{z} = 2,81 , p=0,0296
	Смешанная {2}	22	1534(1276:1761)	1577,7(1347,4:1808)	(696:2569)	519,5	32,9		{1и3} \acute{z} =2,22, p=0,1604	{3и4} \acute{z} =1,3, p=1
	Аллергическая {3}	8	1401(1333:1446)	1431,3(1131,8:1730,7)	(894:2196)	358,2	25,0		{1и4} \acute{z} = 4,81 , p=0	
	Контроль {4}	42	1294(1053:1420)	1239,8(1164,8:1314,7)	(684:1656)	240,6	19,4		{2и3} \acute{z} =0,57, p=1	
<p>Примечание:\bar{x} (-95%CI:+95CI) – среднее значение и 95% доверительные интервалы для среднего значения; Me(Q²⁵:Q⁷⁵) - медиана (25% квартиль:75% квартиль); (Min:Max) - минимальное и максимальное значение; σ -среднеквадратическое отклонение; Cv - коэффициент вариации; H – вычисленное значение критерия Краскелла – Уоллиса;df - число степеней свободы; N – объем выборки; \acute{z} – вычисленное значение критерия Данна (множественное парное сравнение средних рангов); p – уровень значимости; жирным шрифтом выделены статистически значимые различия, с критическим уровнем значимости 0,05</p>										

Приложение Г

Результаты описательной статистики и расчета критерия Краскела-Уоллиса с апостериорным сравнением (Dunn test) гемодинамических показателей контрольной группы и пациентов с разной тяжестью БА

Пок-ли	Группы	n	Me(Q ²⁵ :Q ⁷⁵)	\bar{x} (-95%CI:+95CI)	(Min:Max)	σ	Cv, %	K-W test	Dunn test	
ДАД	Тяжелая {1}	14	65,5(60:75)	67,9(63,4:72,4)	(60:81)	7,8	11,5	Kruskal-Wallis test: H (3, N= 86) =24,64777 p = 0,00001	{1и2} \acute{z} =0,09, p=1	{2и4} \acute{z} =4,21, p=0,0002
	Ср.тяжести {2}	22	69,5(60:75)	67,6(63,7:71,6)	(52:80)	8,8	13,1		{1и3} \acute{z} =1,08, p=1	{3и4} \acute{z} =1,72, p=0,5132
	Легкая {3}	8	61(60:70)	63,4(58,5:68,2)	(55:70)	5,8	9,2		{1и4} \acute{z} =3,69, p=0,0013	
	Контроль {4}	42	57(51:64)	56,9(54,4:59,4)	(42:73)	8,0	14,0		{2и3} \acute{z} =1,08, p=1	
Ср АД	Тяжелая {1}	14	99(95,5:102,5)	99,9(96,3:103,6)	(91:116)	6,3	6,4	Kruskal-Wallis test: H (3, N= 86) =37,28659 p = 0,00001	{1и2} \acute{z} =1,8, p=0,4289	{2и4} \acute{z} =4,06, p=0,0003
	Ср.тяжести {2}	22	94,3(91,5:97,5)	94,2(91,9:96,6)	(80:104)	5,3	5,6		{1и3} \acute{z} =3,18, p=0,0088	{3и4} \acute{z} =0,71, p=1
	Легкая {3}	8	89(85:93)	88,6(83,4:93,7)	(77,5:97)	6,2	7,0		{1и4} \acute{z} =5,46, p=0	
	Контроль {4}	42	85(83:91)	86,5(84,6:88,4)	(76:99)	6,1	7,1		{2и3} \acute{z} =1,92, p=0,3286	

Пок-ли	Группы	n	Me(Q ²⁵ :Q ⁷⁵)	\bar{x} (-95%CI:+95CI)	(Min:Max)	σ	Cv, %	K-W test	Dunn test	
САД	Тяжелая {1}	14	133(128:135)	131,9(127,1:136,7)	(117:152)	8,3	6,3	Kruskal-Wallis test: H (3, N= 86) =26,08074 p = 0,00001	{1и2} $\acute{z}=2,9,$ p=0,022	{2и4} $\acute{z}=1,84,$ p=0,3959
	Ср.тяжести {2}	22	122(114:126)	120,8(116,9:124,6)	(105:136)	8,7	7,2		{1и3} $\acute{z}=3,85,$ p=0,0007	{3и4} $\acute{z}=0,6,$ p=1
	Легкая {3}	8	110(108:122)	113,8(105,4:122,1)	(100:130)	10,0	8,8		{1и4} $\acute{z}=4,79,$ p=0	
	Контроль {4}	42	116(111:120)	116,1(113,4:118,8)	(101:145)	8,6	7,4		{2и3} $\acute{z}=1,73,$ p=0,5017	
АДп	Тяжелая {1}	14	65,5(58:72)	64(58,3:69,7)	(42:75)	9,9	15,4	Kruskal-Wallis test: H (3, N= 86) =10,61183 p = 0,0140	{1и2} $\acute{z}=2,64,$ p=0,0504	
	Ср.тяжести {2}	22	54,5(41:65)	53,1(47:59,3)	(27:74)	13,9	26,2		{1и3} $\acute{z}=2,82,$ p=0,0285	{3и4} $\acute{z}=1,84,$ p=0,3911
	Легкая {3}	8	50(42,5:56)	50,4(41,4:59,3)	(36:70)	10,7	21,2		{1и4} $\acute{z}=1,75,$ p=0,4803	
	Контроль {4}	42	56(52:64)	59,2(55,8:62,7)	(46:94)	11,1	18,7		{2и3} $\acute{z}=0,85,$ p=1	

Пок-ли	Группы	n	Me(Q ²⁵ :Q ⁷⁵)	\bar{x} (-95%CI:+95CI)	(Min:Max)	σ	Cv, %	K-W test	Dunn test	
ЧСС	Тяжелая {1}	14	72,5(69:77)	75,5(67,6:83,4)	(52:111)	13,7	18,2	Kruskal-Wallis test: H (3, N= 86) =3,347111 p = 0,3411	{1и2} $\hat{z}=0,23,$ p=1	{2и4} $\hat{z}=1,19,$ p=1
	Ср.тяжести {2}	22	71,5(68:77)	75,2(70,3:80,1)	(63:100)	11,0	14,7		{1и3} $\hat{z}=1,37,$ p=1	{3и4} $\hat{z}=0,56,$ p=1
	Легкая {3}	8	69,5(56,5:73)	71,8(52,3:91,2)	(51:125)	23,3	32,4		{1и4} $\hat{z}=1,27,$ p=1	
	Контроль {4}	42	56(52:64)	59,2(55,8:62,7)	(46:94)	11,1	18,7		{2и3} $\hat{z}=1,27,$ p=1	
СВ (МО)	Тяжелая {1}	14	3,9(3,4:4,3)	4,2(3,3:5,1)	(2,1:7,9)	1,6	38,3	Kruskal-Wallis test: H (3, N= 86) =24,15029 p = 0,00001	{1и2} $\hat{z}=1,2,$ p=1	{2и4} $\hat{z}=3,46,$ p=0,0033
	Ср.тяжести {2}	22	4,7(4,2:5,1)	4,7(4,2:5,1)	(2,1:6,6)	1,0	21,0		{1и3} $\hat{z}=2,47,$ p=0,0821	{3и4} $\hat{z}=0,59,$ p=1
	Легкая {3}	8	6(4,4:6,6)	5,7(4,7:6,7)	(4,2:7,1)	1,2	21,0		{1и4} $\hat{z}=4,28,$ p=0,0001	
	Контроль {4}	42	5,9(5:7,5)	6,2(5,7:6,7)	(3,6:9,9)	1,6	25,5		{2и3} $\hat{z}=1,65,$ p=0,5949	

Пок-ли	Группы	n	Me(Q ²⁵ :Q ⁷⁵)	\bar{x} (-95%CI:+95CI)	(Min:Max)	σ	Cv, %	K-W test	Dunn test	
СИ	Тяжелая {1}	14	1,9(1,6:2,6)	2,1(1,6:2,5)	(1:4)	0,8	37,8	Kruskal-Wallis test: H (3, N= 86) =28,72236 p = 0,00001	{1и2} z=0,71, p=1	{2и4} z=3,95, p=0,0005
	Ср.тяжести {2}	22	2,3(2,1:2,6)	2,3(2,1:2,5)	(1:3,5)	0,5	20,4		{1и3} z=3,23, p=0,0074	{3и4} z=0,39, p=1
	Легкая {3}	8	3,3(2,6:3,7)	3,2(2,4:4,1)	(1,8:5,1)	1,0	30,4		{1и4} z=4,15, p=0,0002	
	Контроль {4}	42	3(2,5:3,2)	3(2,8:3,2)	(2,1:5,8)	0,6	21,4		{2и3} z=2,88, p=0,0238	
УО	Тяжелая {1}	14	53,5(46:60)	55,3(46,1:64,5)	(29:93)	16,0	28,9	Kruskal-Wallis test: H (3, N= 86) =31,75282 p = 0,00001	{1и2} z=1,25, p=1	{2и4} z=4,03, p=0,0003
	Ср.тяжести {2}	22	62,5(59:69)	62,8(56,8:68,7)	(29:93)	13,5	21,5		{1и3} z=2,9, p=0,0227	{3и4} z=0,53, p=1
	Легкая {3}	8	83(71:93)	81,9(68,5:95,3)	(57:104)	16,0	19,5		{1и4} z=4,82, p=0	
	Контроль {4}	42	91,5(69:107)	89,1(81,1:97,1)	(51:191)	25,8	29,0		{2и3} z=2,08, p=0,2279	

Пок-ли	Группы	n	Me(Q ²⁵ :Q ⁷⁵)	\bar{x} (-95%CI:+95CI)	(Min:Max)	σ	Cv, %	K-W test	Dunn test	
Дарт	Тяжелая {1}	14	0,25(0,25:0,26)	0,254(0,241:0,266)	(0,21:0,3)	0,02	8,7	Kruskal-Wallis test: H (3, N= 86) =27,96731 p = 0,00001	{1и2} $\hat{z}=3,87,$ p=0,0007	{2и4} $\hat{z}=1,05,$ p=1
	Ср.тяжести {2}	22	0,385(0,37:0,42)	0,38(0,354:0,405)	(0,22:0,46)	0,06	15,2		{1и3} $\hat{z}=3,49,$ p=0,0029	{3и4} $\hat{z}=0,14,$ p=1
	Легкая {3}	8	0,4(0,37:0,42)	0,401(0,374:0,428)	(0,37:0,46)	0,03	8,0		{1и4} $\hat{z}=5,18,$ p=0	
	Контроль {4}	42	0,4(0,38:0,42)	0,609(0,447:0,77)	(0,2:1,93)	0,52	85,3		{2и3} $\hat{z}=0,54,$ p=1	
Парт	Тяжелая {1}	14	0,685(0,6:0,99)	0,825(0,641:1,009)	(0,48:1,65)	0,32	38,6	Kruskal-Wallis test: H (3, N= 86) =21,99804 p = 0,0001	{1и2} $\hat{z}=2,27,$ p=0,1379	{2и4} $\hat{z}=2,38,$ p=0,1029
	Ср.тяжести {2}	22	0,97(0,88:1,44)	1,16(0,988:1,332)	(0,76:2)	0,39	33,5		{1и3} $\hat{z}=2,34,$ p=0,1163	{3и4} $\hat{z}=0,95,$ p=1
	Легкая {3}	8	0,995(0,86:2)	1,309(0,825:1,793)	(0,76:2)	0,58	44,2		{1и4} $\hat{z}=4,55,$ p=0	
	Контроль {4}	42	1,235(1,12:1,86)	1,4(1,275:1,525)	(0,6:2)	0,40	28,7		{2и3} $\hat{z}=0,63,$ p=1	

Пок-ли	Группы	n	Me(Q ²⁵ :Q ⁷⁵)	\bar{x} (-95%CI:+95CI)	(Min:Max)	σ	Cv, %	K-W test	Dunn test	
СПВ	Тяжелая {1}	14	876,5(748:1009)	867,7(769,2:966,2)	(547:1178)	170,6	19,7	Kruskal-Wallis test: H (3, N= 86) =15,32860 p = 0,0016	{1и2} $\hat{z}=2,59,$ p=0,0575	{2и4} $\hat{z}=1,1,$ p=1
	Ср.тяжести {2}	22	712(593:771)	671,3(604,2:738,4)	(300:850)	151,3	22,5		{1и3} $\hat{z}=2,74,$ p=0,0369	{3и4} $\hat{z}=0,1,$ p=1
	Легкая {3}	8	659(451:774)	612,8(448,4:777,1)	(300:834)	196,6	32,1		{1и4} $\hat{z}=3,81,$ p=0,0008	
	Контроль {4}	42	642(526:731)	639,9(583,2:696,5)	(47:1027)	181,7	28,4		{2и3} $\hat{z}=0,8,$ p=1	
ПСС	Тяжелая {1}	14	0,9(0,7:1)	0,9(0,7:1)	(0,4:1,3)	0,3	29,6	Kruskal-Wallis test: H (3, N= 86) =28,16445 p = 0,00001	{1и2} $\hat{z}=2,38,$ p=0,1053	{2и4} $\hat{z}=2,56,$ p=0,0623
	Ср.тяжести {2}	22	1,2(1:1,3)	1,3(1,1:1,5)	(0,7:2,9)	0,5	36,0		{1и3} $\hat{z}=3,89,$ p=0,0006	{3и4} $\hat{z}=0,62,$ p=1
	Легкая {3}	8	1,9(1,2:2,2)	1,7(1,3:2,2)	(0,9:2,3)	0,6	32,1		{1и4} $\hat{z}=4,82,$ p=0	
	Контроль {4}	42	1,4(1,2:1,9)	1,5(1,4:1,7)	(0,9:2,6)	0,4	27,7		{2и3} $\hat{z}=2,21,$ p=0,1621	

Пок-ли	Группы	n	Me(Q ²⁵ :Q ⁷⁵)	\bar{x} (-95%CI:+95CI)	(Min:Max)	σ	Cv, %	K-W test	Dunn test	
ОСПС	Тяжелая {1}	14	1747,5(1538:2507)	2023,6(1674,5:2372,6)	(1305:3021)	604,5	29,9	Kruskal- Wallis test: H (3, N= 86) =35,91943 p = 0,00001	{1и2} $\acute{z}=1,36,$ p=1	{2и4} $\acute{z}=3,92,$ p=,0005
	Ср.тяжести {2}	22	1564(1350:2184)	1699(1501,6:1896,3)	(1051:2569)	445,1	26,2		{1и3} $\acute{z}=4,09,$ p=0,0003	{3и4} $\acute{z}=0,82,$ p=1
	Легкая {3}	8	1238,5(854,5:1327)	1122,8(888,5:1357)	(696:1446)	280,2	25,0		{1и4} $\acute{z}=4,85,$ p=0	
	Контроль {4}	42	1294(1053:1420)	1239,8(1164,8:1314,7)	(684:1656)	240,6	19,4		{2и3} $\acute{z}=3,27,$ p=0,0065	
<p>Примечание:\bar{x} (-95%CI:+95CI) – среднее значение и 95% доверительные интервалы для среднего значения; Me(Q²⁵:Q⁷⁵) - медиана (25% квартиль:75% квартиль); (Min:Max) - минимальное и максимальное значение; σ -среднеквадратическое отклонение; Cv - коэффициент вариации; H – вычисленное значение критерия Краскелла – Уоллиса;df - число степеней свободы; N – объем выборки; \acute{z} – вычисленное значение критерия Данна (множественное парное сравнение средних рангов); p – уровень значимости; жирным шрифтом выделены статистически значимые различия, с критическим уровнем значимости 0,05</p>										

Приложение Д

Результаты описательной статистики и расчета критерия Краскела-Уоллиса с апостериорным сравнением (Dunn test) гемодинамических показателей контрольной группы и пациентов с разной частотой обострения БА

Пок-ли	Группы	N	Me(Q ²⁵ :Q ⁷⁵)	\bar{x} (-95%CI:+95CI)	(Min:Max)	σ	Cv, %	K-W test	Dunn test	
ДАД	в год 2 раза {1}	8	70(61:72)	67,3(61:73,5)	(55:77)	7,5	11,1	Kruskal-Wallis test: H (3, N= 86) =23,68557 p = 0,00001	{1и2} \acute{z} =0,35, p=1	{2и4} \acute{z} =3,65, p=0,0016
	в год 3 раза {2}	23	65(60:74)	66,5(62,8:70,2)	(52:81)	8,6	12,9		{1и3} \acute{z} =0,16, p=1	{3и4} \acute{z} =3,67, p=0,0015
	в год 4 раза {3}	13	66(64:75)	67,6(62,8:72,4)	(55:80)	8,0	11,8		{1и4} \acute{z} =2,83, p=0,028	
	Контроль {4}	42	57(51:64)	56,9(54,4:59,4)	(42:73)	8,0	14,0		{2и3} \acute{z} =0,63, p=1	
Ср АД	в год 2 раза {1}	8	91(86,5:95,5)	90,2(84,6:95,8)	(77,5:98)	6,7	7,5	Kruskal-Wallis test: H (3, N= 86) =30,45800 p = 0,00001	{1и2} \acute{z} =1,71, p=0,5197	{2и4} \acute{z} =4,76, p=0
	в год 3 раза {2}	23	95,5(93:99)	96(92,8:99,2)	(80:116)	7,3	7,6		{1и3} \acute{z} =1,67, p=0,5678	{3и4} \acute{z} =4,04, p=0,0003
	в год 4 раза {3}	13	95,5(91,5:102)	96,2(92,9:99,5)	(90:104)	5,4	5,7		{1и4} \acute{z} =1,38, p=1	
	Контроль {4}	42	85(83:91)	86,5(84,6:88,4)	(76:99)	6,1	7,1		{2и3} \acute{z} =0,14, p=1	

Пок-ли	Группы	N	Me(Q ²⁵ :Q ⁷⁵)	\bar{x} (-95%CI:+95CI)	(Min:Max)	σ	Cv, %	K-W test	Dunn test	
САД	в год 2 раза {1}	8	110(108:117,5)	113,1(104,1:122,1)	(100:134)	10,8	9,5	Kruskal-Wallis test: H (3, N= 86) =19,73480 p = 0,0002	{1и2} $\acute{z}=3,03,$ p=0,0147	{2и4} $\acute{z}=3,47,$ p=0,0031
	в год 3 раза {2}	23	126(118:131)	125,5(121,1:129,9)	(108:152)	10,1	8,1		{1и3} $\acute{z}=2,73,$ p=0,0377	{3и4} $\acute{z}=2,79,$ p=0,0318
	в год 4 раза {3}	13	125(120:133)	124,8(119,1:130,4)	(105:137)	9,3	7,5		{1и4} $\acute{z}=0,89,$ p=1	
	Контроль {4}	42	116(111:120)	116,1(113,4:118,8)	(101:145)	8,6	7,4		{2и3} $\acute{z}=0,05,$ p=1	
АДп	в год 2 раза {1}	8	42,5(36:52)	45,9(35,2:56,5)	(34:72)	12,7	27,8	Kruskal-Wallis test: H (3, N= 86) =7,771239 p = 0,0510	{1и2} $\acute{z}=2,65,$ p=0,0482	{2и4} $\acute{z}=0,34,$ p=1
	в год 3 раза {2}	23	64(52:70)	59(53,9:64,2)	(38:75)	11,8	20,0		{1и3} $\acute{z}=2,2,$ p=0,1653	{3и4} $\acute{z}=0,03,$ p=1
	в год 4 раза {3}	13	58(50:65)	57,2(49:65,3)	(27:74)	13,6	23,7		{1и4} $\acute{z}=2,59,$ p=0,0576	
	Контроль {4}	42	56(52:64)	59,2(55,8:62,7)	(46:94)	11,1	18,7		{2и3} $\acute{z}=0,28,$ p=1	

Пок-ли	Группы	N	Me(Q ²⁵ :Q ⁷⁵)	\bar{x} (-95%CI:+95CI)	(Min:Max)	σ	Cv, %	K-W test	Dunn test	
ЧСС	в год 2 раза {1}	8	71,5(70,5:73)	73,6(64,8:82,5)	(61:98)	10,6	14,4	Kruskal-Wallis test: H (3, N= 86) =1,272010 p = 0,7358	{1и2} \acute{z} =0,08, p=1	{2и4} \acute{z} =0,93, p=1
	в год 3 раза {2}	23	72(68:75)	72,3(68,1:76,4)	(51:100)	9,7	13,4		{1и3} \acute{z} =0,13, p=1	{3и4} \acute{z} =0,69, p=1
	в год 4 раза {3}	13	69(65:93)	79,5(66,5:92,6)	(52:125)	21,6	27,1		{1и4} \acute{z} =0,72, p=1	
	Контроль {4}	42	56(52:64)	59,2(55,8:62,7)	(46:94)	11,1	18,7		{2и3} \acute{z} =0,07, p=1	
СВ (МО)	в год 2 раза {1}	8	6(4,6:6,5)	5,6(4,7:6,6)	(3,9:6,9)	1,1	19,8	Kruskal- Wallis test: H (3, N= 86) =23,06036 p = 0,00001	{1и2} \acute{z} =2,22, p=0,1569	{2и4} \acute{z}=4,36, p=0,0001
	в год 3 раза {2}	23	4,2(3,9:5,1)	4,4(3,9:5)	(2,1:7,9)	1,2	27,5		{1и3} \acute{z} =1,66, p=0,5764	{3и4} \acute{z}=3,05, p=0,0139
	в год 4 раза {3}	13	4,6(3,7:5,1)	4,6(3,8:5,5)	(2,4:7,1)	1,4	31,1		{1и4} \acute{z} =0,57, p=1	
	Контроль {4}	42	5,9(5:7,5)	6,2(5,7:6,7)	(3,6:9,9)	1,6	25,5		{2и3} \acute{z} =1,37, p=1	

Пок-ли	Группы	N	Me(Q ²⁵ :Q ⁷⁵)	\bar{x} (-95%CI:+95CI)	(Min:Max)	σ	Cv, %	K-W test	Dunn test	
СИ	в год 2 раза	8	3,3(2,4:3,5)	3(2,4:3,6)	(1,7:3,9)	0,7	25,0	Kruskal-Wallis test: H (3, N= 86) =25,94348 p = 0,00001	{1и2} $\acute{z}=2,84,$ p=0,0272	{2и4} $\acute{z}=4,38,$ p=0,0001
	в год 3 раза	23	2,3(1,8:2,6)	2,2(2:2,5)	(1:4)	0,6	28,1		{1и3} $\acute{z}=2,42,$ p=0,0936	{3и4} $\acute{z}=3,33,$ p=0,0052
	в год 4 раза	13	2,2(1,9:2,6)	2,4(1,8:3)	(1,3:5,1)	0,9	39,6		{1и4} $\acute{z}=0,08,$ p=1	
	Контроль	42	3(2,5:3,2)	3(2,8:3,2)	(2,1:5,8)	0,6	21,4		{2и3} $\acute{z}=0,23,$ p=1	
УО	в год 2 раза	8	83(64,5:94,5)	78,5(60,9:96,1)	(40:104)	21,1	26,9	Kruskal-Wallis test: H (3, N= 86) =28,46701 p = 0,00001	{1и2} $\acute{z}=1,89,$ p=0,355	{2и4} $\acute{z}=4,32,$ p=0,0001
	в год 3 раза	23	60(52:75)	61,8(54,9:68,8)	(29:93)	16,1	26,0		{1и3} $\acute{z}=2,2,$ p= 0,1682	{3и4} $\acute{z}=4,2,$ p=0,0002
	в год 4 раза	13	59(53:64)	58,5(51,5:65,4)	(40:79)	11,5	19,7		{1и4} $\acute{z}=0,9,$ p=1	
	Контроль	42	91,5(69:107)	89,1(81,1:97,1)	(51:191)	25,8	29,0		{2и3} $\acute{z}=0,61,$ p=1	

Пок-ли	Группы	N	Me(Q ²⁵ :Q ⁷⁵)	\bar{x} (-95%CI:+95CI)	(Min:Max)	σ	Cv, %	K-W test	Dunn test	
Дарт	в год 2 раза	8	0,4(0,375:0,425)	0,401(0,378:0,424)	(0,37:0,44)	0,03	6,8	Kruskal-Wallis test: H (3, N= 86) =14,28644 p = 0,0025	{1и2} $\hat{z}=1,71,$ p=0,5238	{2и4} $\hat{z}=2,7,$ p=0,0418
	в год 3 раза	23	0,37(0,26:0,41)	0,343(0,311:0,375)	(0,24:0,46)	0,07	21,6		{1и3} $\hat{z}=2,2,$ p= 0,1675	{3и4} $\hat{z}=3,11,$ p=0,0113
	в год 4 раза	13	0,25(0,25:0,39)	0,309(0,258:0,36)	(0,21:0,42)	0,08	27,2		{1и4} $\hat{z}=0,$ p=1	
	Контроль	42	0,4(0,38:0,42)	0,609(0,447:0,77)	(0,2:1,93)	0,52	85,3		{2и3} $\hat{z}=0,82,$ p=1	
Парт	в год 2 раза	8	1,215(0,87:1,805)	1,32(0,892:1,748)	(0,78:2)	0,51	38,8	Kruskal-Wallis test: H (3, N= 86) =17,60693 p = 0,0005	{1и2} $\hat{z}=1,58,$ p=0,6837	{2и4} $\hat{z}=3,61,$ p=0,0018
	в год 3 раза	23	0,96(0,76:1,1)	1,035(0,857:1,214)	(0,53:2)	0,41	39,9		{1и3} $\hat{z}=1,51,$ p=0,7903	{3и4} $\hat{z}=3,04,$ p=0,0141
	в год 4 раза	13	0,88(0,76:1,16)	1,013(0,757:1,269)	(0,48:2)	0,42	41,8		{1и4} $\hat{z}=0,75,$ p=1	
	Контроль	42	1,235(1,12:1,86)	1,4(1,275:1,525)	(0,6:2)	0,40	28,7		{2и3} $\hat{z}=0,08,$ p=1	

Пок-ли	Группы	N	Me(Q ²⁵ :Q ⁷⁵)	\bar{x} (-95%CI:+95CI)	(Min:Max)	σ	Cv, %	K-W test	Dunn test	
СПВ	в год 2 раза	8	610(356,5:770)	575,9(395:756,7)	(300:834)	216,3	37,6	Kruskal-Wallis test: H (3, N= 86) =10,79686 p = 0,0129	{1и2} $\hat{z}=2,26,$ p=0,1432	{2и4} $\hat{z}=2,82,$ p=0,0288
	в год 3 раза	23	748(673:850)	766,4(703,1:829,6)	(493:1045)	146,3	19,1		{1и3} $\hat{z}=1,68,$ p=0,5527	{3и4} $\hat{z}=1,77,$ p=0,4627
	в год 4 раза	13	732(597:830)	737,2(606,5:868)	(300:1178)	216,4	29,3		{1и4} $\hat{z}=0,51,$ p=1	
	Контроль	42	642(526:731)	639,9(583,2:696,5)	(47:1027)	181,7	28,4		{2и3} $\hat{z}=0,$ 49,p=1	
ПСС	в год 2 раза	8	1,9(1,2:2,2)	1,8(1,4:2,2)	(1,1:2,3)	0,5	27,5	Kruskal-Wallis test: H (3, N= 86) =25,36424 p = 0,0000	{1и2} $\hat{z}=3,42,$ p=0,0038	{2и4} $\hat{z}=3,97,$ p=0,0004
	в год 3 раза	23	1(0,9:1,2)	1,1(0,9:1,2)	(0,4:1,8)	0,3	28,0		{1и3} $\hat{z}=3,07,$ p=0,013	{3и4} $\hat{z}=3,16,$ p=0,0094
	в год 4 раза	13	1(0,7:1,3)	1,1(0,8:1,5)	(0,6:2,9)	0,6	52,9		{1и4} $\hat{z}=0,97,$ p=1	
	Контроль	42	1,4(1,2:1,9)	1,5(1,4:1,7)	(0,9:2,6)	0,4	27,7		{2и3} $\hat{z}=0,07,$ p=1	

Пок-ли	Группы	N	Me(Q ²⁵ :Q ⁷⁵)	\bar{x} (-95%CI:+95CI)	(Min:Max)	σ	Cv, %	K-W test	Dunn test	
ОСПС	в год 2 раза	8	1367(1199:1652,5)	1440,4(1108,2:1772,6)	(894:2192)	397,4	27,6	Kruskal-Wallis test: H (3, N= 86) =21,08673 p = 0,0001	{1и2} \acute{z} =1,53, p=0,7627	{2и4} \acute{z} =4,27, p=0,0001
	в год 3 раза	23	1560(1393:2219)	1756,7(1508,5:2004,8)	(696:2996)	573,9	32,7		{1и3} \acute{z} =0,93, p=1	{3и4} \acute{z} =2,84, p=0,0271
	в год 4 раза	13	1538(1307:2184)	1751(1377,1:2124,9)	(1051:3021)	618,8	35,3		{1и4} \acute{z} =1,25, p=1	
	Контроль	42	1294(1053:1420)	1239,8(1164,8:1314,7)	(684:1656)	240,6	19,4		{2и3} \acute{z} =0,6, p=1	

Примечание: \bar{x} (-95%CI:+95CI) – среднее значение и 95% доверительные интервалы для среднего значения; Me(Q²⁵:Q⁷⁵) - медиана (25% квартиль:75% квартиль); (Min:Max) - минимальное и максимальное значение; σ -среднеквадратическое отклонение; Cv - коэффициент вариации; H – вычисленное значение критерия Краскелла – Уоллиса;df - число степеней свободы; n – объем выборки; \acute{z} – вычисленное значение критерия Данна (множественное парное сравнение средних рангов); p – уровень значимости; жирным шрифтом выделены статистически значимые различия, с критическим уровнем значимости 0,05

Приложение Е

Результаты описательной статистики гемодинамических уровней показателей контрольной группы и пациентов с разным контролем БА

Пок-ли	Группы	n	Me(Q ²⁵ :Q ⁷⁵)	\bar{x} (-95%CI:+95CI)	(Min:Max)	σ	Cv,%
ДАД	частично контролируемая	12	61(60:72)	65,2(60:70,3)	(52:78)	8,1	12,4
	вышла из под контроля	9	70(66:75)	70,8(65,8:75,8)	(62:80)	6,5	9,2
	неконтролируемая	16	65(60:72,5)	66,4(62:70,8)	(55:81)	8,2	12,4
	контролируемая	7	70(55:74)	66,3(57,5:75)	(55:78)	9,5	14,3
	Контроль	42	57(51:64)	56,9(54,4:59,4)	(42:73)	8,0	14,0
Ср АД	частично контролируемая	12	94(90,5:96,5)	92,6(89:96,2)	(80:100)	5,6	6,1
	вышла из под контроля	9	99(97:102,5)	100,4(95,1:105,6)	(92:116)	6,8	6,8
	неконтролируемая	16	94,8(91,5:98,5)	95,6(92,8:98,4)	(87,5:107)	5,3	5,5
	контролируемая	7	90(85:99)	90,8(82,7:98,9)	(77,5:104)	8,8	9,7
	Контроль	42	85(83:91)	86,5(84,6:88,4)	(76:99)	6,1	7,1
САД	частично контролируемая	12	122,5(110:128)	120(113,5:126,5)	(105:135)	10,2	8,5
	вышла из под контроля	9	128(124:135)	130(121,7:138,3)	(116:152)	10,7	8,3
	неконтролируемая	16	127,5(117,5:131,5)	124,8(120,3:129,3)	(111:137)	8,4	6,8
	контролируемая	7	110(106:125)	115,3(103,8:126,7)	(100:136)	12,4	10,7
	Контроль	42	116(111:120)	116,1(113,4:118,8)	(101:145)	8,6	7,4

Пок-ли	Группы	n	Me(Q ²⁵ :Q ⁷⁵)	\bar{x} (-95%CI:+95CI)	(Min:Max)	σ	Cv,%
АДп	частично контролируемая	12	55,5(45:68)	54,8(45,6:64,1)	(27:75)	14,6	26,6
	вышла из под контроля	9	62(54:65)	59,2(50,6:67,9)	(41:74)	11,3	19,0
	неконтролируемая	16	61,5(51:69,5)	58,4(51,5:65,2)	(34:74)	12,9	22,1
	контролируемая	7	45(36:64)	49(36,6:61,4)	(36:70)	13,4	27,3
	Контроль	42	56(52:64)	59,2(55,8:62,7)	(46:94)	11,1	18,7
ЧСС	частично контролируемая	12	71,5(69,5:74)	74,9(63,8:86,1)	(51:125)	17,6	23,4
	вышла из под контроля	9	70(68:93)	78(63,2:92,8)	(52:111)	19,2	24,7
	неконтролируемая	16	71,5(68,5:80)	74,8(68,4:81,1)	(52:100)	11,9	15,9
	контролируемая	7	45(36:64)	49(36,6:61,4)	(36:70)	13,4	27,3
	Контроль	42	69(64:79)	70,7(67,7:73,7)	(52:90)	9,7	13,7
СВ (МО)	частично контролируемая	12	4,7(4,1:5,9)	4,9(3,9:5,9)	(2,1:7,9)	1,6	32,5
	вышла из под контроля	9	4,3(3,8:5,3)	4,6(3,5:5,6)	(2,4:7,1)	1,4	29,9
	неконтролируемая	16	4,2(3,7:5)	4,3(3,7:4,9)	(2,1:6,6)	1,1	26,0
	контролируемая	7	5,1(4,6:6,3)	5,4(4,5:6,3)	(4,1:6,9)	1,0	18,8
	Контроль	42	5,9(5:7,5)	6,2(5,7:6,7)	(3,6:9,9)	1,6	25,5

Пок-ли	Группы	n	Me(Q ²⁵ :Q ⁷⁵)	\bar{x} (-95%CI:+95CI)	(Min:Max)	σ	Cv,%
СИ	частично контролируемая	12	2,6(2,2:3)	2,7(2,1:3,4)	(1:5,1)	1,0	36,7
	вышла из под контроля	9	2,2(1,7:2,6)	2,2(1,7:2,6)	(1,3:3,1)	0,6	26,1
	неконтролируемая	16	2,1(1,7:2,4)	2,1(1,8:2,4)	(1:3,5)	0,6	27,2
	контролируемая	7	2,8(2,3:3,5)	2,9(2,3:3,5)	(2:3,9)	0,7	23,1
	Контроль	42	3(2,5:3,2)	3(2,8:3,2)	(2,1:5,8)	0,6	21,4
УО	частично контролируемая	12	64,5(56:82,5)	66,7(54,6:78,8)	(29:93)	19,1	28,6
	вышла из под контроля	9	59(49:64)	58,9(49,3:68,5)	(40:78)	12,5	21,2
	неконтролируемая	16	60(51:63)	58,4(50,3:66,4)	(29:93)	15,1	25,9
	контролируемая	7	75(67:96)	78(62,4:93,6)	(56:104)	16,9	21,7
	Контроль	42	91,5(69:107)	89,1(81,1:97,1)	(51:191)	25,8	29,0
Дарт	частично контролируемая	12	0,36(0,265:0,39)	0,34(0,299:0,381)	(0,25:0,42)	0,07	19,1
	вышла из под контроля	9	0,25(0,25:0,37)	0,294(0,239:0,35)	(0,21:0,41)	0,07	24,5
	неконтролируемая	16	0,385(0,28:0,425)	0,359(0,314:0,404)	(0,22:0,46)	0,08	23,5
	контролируемая	7	0,39(0,37:0,42)	0,376(0,318:0,434)	(0,24:0,42)	0,06	16,8
	Контроль	42	0,4(0,38:0,42)	0,609(0,447:0,77)	(0,2:1,93)	0,52	85,3

Пок-ли	Группы	n	Me(Q ²⁵ :Q ⁷⁵)	\bar{x} (-95%CI:+95CI)	(Min:Max)	σ	Cv,%
Парт	частично контролируемая	12	0,84(0,725:1,47)	1,058(0,76:1,357)	(0,6:2)	0,47	44,3
	вышла из под контроля	9	0,8(0,68:0,99)	0,843(0,673:1,014)	(0,53:1,16)	0,22	26,3
	неконтролируемая	16	0,965(0,875:1,05)	1,007(0,827:1,187)	(0,48:2)	0,34	33,6
	контролируемая	7	1,65(0,94:2)	1,591(1,152:2,031)	(0,94:2)	0,48	29,8
	Контроль	42	1,235(1,12:1,86)	1,4(1,275:1,525)	(0,6:2)	0,40	28,7
СПВ	частично контролируемая	12	775,5(693:842)	776,6(693:860,2)	(568:1019)	131,6	16,9
	вышла из под контроля	9	711(593:923)	775(630,4:919,6)	(547:1045)	188,2	24,3
	неконтролируемая	16	730,5(676:815,5)	730,7(626,9:834,5)	(304:1178)	194,8	26,7
	контролируемая	7	627(300:721)	547,6(354,7:740,5)	(300:810)	208,6	38,1
	Контроль	42	642(526:731)	639,9(583,2:696,5)	(47:1027)	181,7	28,4
ПСС	частично контролируемая	12	1,2(0,9:1,6)	1,3(0,9:1,8)	(0,4:2,9)	0,7	49,7
	вышла из под контроля	9	1,1(0,7:1,3)	1(0,8:1,3)	(0,6:1,4)	0,3	29,0
	неконтролируемая	16	1(0,9:1,2)	1(0,9:1,2)	(0,6:1,5)	0,2	24,2
	контролируемая	7	1,9(1,2:2,2)	1,7(1,2:2,2)	(1:2,3)	0,5	31,3
	Контроль	42	1,4(1,2:1,9)	1,5(1,4:1,7)	(0,9:2,6)	0,4	27,7

Пок-ли	Группы	n	Me(Q ²⁵ :Q ⁷⁵)	\bar{x} (-95%CI:+95CI)	(Min:Max)	σ	Cv,%
ОСПС	частично контролируемая	12	1441(1296:2347,5)	1722,1(1299,6:2144,5)	(815:2996)	664,9	38,6
	вышла из под контроля	9	1661(1532:2507)	1873,1(1446,6:2299,7)	(1305:2678)	554,9	29,6
	неконтролируемая	16	1545,5(1348:2091)	1652,5(1352,8:1952,2)	(696:3021)	562,4	34,0
	контролируемая	7	1446(1288:1812)	1532,3(1152,2:1912,3)	(894:2196)	410,9	26,8
	Контроль	42	1294(1053:1420)	1239,8(1164,8:1314,7)	(684:1656)	240,6	19,4
<p>Примечание: \bar{x} (-95%CI:+95CI) – среднее значение и 95% доверительные интервалы для среднего значения; Me(Q²⁵:Q⁷⁵) - медиана (25% квартиль:75% квартиль); (Min:Max) - минимальное и максимальное значение; σ -среднеквадратическое отклонение; Cv - коэффициент вариации;; n – объем выборки</p>							

Приложение Ж

Результаты описательной статистики и расчета критерия Краскела-Уоллиса с апостериорным сравнением (Dunn test) гемодинамических показателей контрольной группы и пациентов с разным уровнем контроля БА

Пок-ли	Группы	N	Me(Q ²⁵ :Q ⁷⁵)	\bar{x} (-95%CI:+95CI)	(Min:Max)	σ	Cv, %	K-W test	Dunn test	
ДАД	Неконтролируемая {1}	25	66(62:75)	68(64,8:71,2)	(55:81)	7,8	11,5	Kruskal-Wallis test: H (3 ,N=86) =24,44, p<0,00001	{1и2} \acute{z} =0,55, p=1	{2и4} \acute{z} =2,3, p=0,1281
	Контролируемая {2}	7	70(55:74)	66,3(57,5:75)	(55:78)	9,5	14,3		{1и3} \acute{z} =0,28, p=1	{3и4} \acute{z} =2,47, p=0,0817
	Частично контролируемая {3}	12	61(60:72)	65,2(60:70,3)	(52:78)	8,1	12,4		{1и4} \acute{z} =4,65, p=0	
	Контроль {4}	42	57(51:64)	56,9(54,4:59,4)	(42:73)	8,0	14,0		{2и3} \acute{z} =1,04, p=1	
Ср АД	Неконтролируемая {1}	25	97(93:100,5)	97,3(94,8:99,9)	(87,5:116)	6,2	6,4	Kruskal-Wallis test: H (3 ,N=86) =31,78, p<0,00001	{1и2} \acute{z} =1,92, p=0,3329	{2и4} \acute{z} =1,41, p=0,9499
	Контролируемая {2}	7	90(85:99)	90,8(82,7:98,9)	(77,5:104)	8,8	9,7		{1и3} \acute{z} =0,61, p=1	{3и4} \acute{z} =2,64, p=0,0493
	Частично контролируемая {3}	12	94(90,5:96,5)	92,6(89:96,2)	(80:100)	5,6	6,1		{1и4} \acute{z} =5,52, p=0	
	Контроль {4}	42	85(83:91)	86,5(84,6:88,4)	(76:99)	6,1	7,1		{2и3} \acute{z} =1,51, p=0,7886	

Пок-ли	Группы	N	Me(Q ²⁵ :Q ⁷⁵)	\bar{x} (-95%CI:+95CI)	(Min:Max)	σ	Cv, %	K-W test	Dunn test	
САД	Неконтролируемая {1}	25	128(120:133)	126,7(122,8:130,6)	(111:152)	9,5	7,5	Kruskal-Wallis test: H (3, N=86) =17,64, p=0,0005	{1и2} \acute{z} =2,56, p=0,0632	{2и4} \acute{z} =0,18, p=1
	Контролируемая {2}	7	110(106:125)	115,3(103,8:126,7)	(100:136)	12,4	10,7		{1и3} \acute{z} =0,95, p=1	{3и4} \acute{z} =1,15, p=1
	Частично контролируемая {3}	12	122,5(110:128)	120(113,5:126,5)	(105:135)	10,2	8,5		{1и4} \acute{z}=4,03, p=0,0003	
	Контроль {4}	42	116(111:120)	116,1(113,4:118,8)	(101:145)	8,6	7,4		{2и3} \acute{z} =1,83, p=0,4079	
АДп	Неконтролируемая {1}	25	62(52:69)	58,7(53,7:63,7)	(34:74)	12,1	20,6	Kruskal-Wallis test: H (3, N=86) =4,45, p=0,2168	{1и2} \acute{z} =1,99, p=0,2792	{2и4} \acute{z} =1,91, p=0,3364
	Контролируемая {2}	7	45(36:64)	49(36,6:61,4)	(36:70)	13,4	27,3		{1и3} \acute{z} =1,22, p=1	{3и4} \acute{z} =0,61, p=1
	Частично контролируемая {3}	12	55,5(45:68)	54,8(45,6:64,1)	(27:75)	14,6	26,6		{1и4} \acute{z} =0,28, p=1	
	Контроль {4}	42	56(52:64)	59,2(55,8:62,7)	(46:94)	11,1	18,7		{2и3} \acute{z} =0,77, p=1	

Пок-ли	Группы	N	Me(Q ²⁵ :Q ⁷⁵)	\bar{x} (-95%CI:+95CI)	(Min:Max)	σ	Cv, %	K-W test	Dunn test	
ЧСС	Неконтролируемая {1}	25	71(68:83)	75,9(69,9:82)	(52:111)	14,7	19,3	Kruskal-Wallis test: H (3, N=86) =1,84, p=0,6072	{1и2} z=0,76, p=1	{2и4} z=0,04, p=1
	Контролируемая {2}	7	72(68:73)	69,7(65,6:73,9)	(61:74)	4,5	6,5		{1и3} z=0,57, p=1	{3и4} z=0,77, p=1
	Частично контролируемая {3}	12	71,5(69,5:74)	74,9(63,8:86,1)	(51:125)	17,6	23,4		{1и4} z=1,22, p=1	
	Контроль {4}	42	56(52:64)	59,2(55,8:62,7)	(46:94)	11,1	18,7		{2и3} z=0,15, p=1	
СВ (МО)	Неконтролируемая {1}	25	4,3(3,8:5)	4,4(3,9:4,9)	(2,1:7,1)	1,2	27,1	Kruskal-Wallis test: H (3,N=86) =21,59, p=0,0001	{1и2} z=1,77, p=0,4649	{2и4} z=0,95, p=1
	Контролируемая {2}	7	5,1(4,6:6,3)	5,4(4,5:6,3)	(4,1:6,9)	1,0	18,8		{1и3} z=0,78, p=1	{3и4} z=2,32, p=0,122
	Частично контролируемая {3}	12	4,7(4,1:5,9)	4,9(3,9:5,9)	(2,1:7,9)	1,6	32,5		{1и4} z=4,52, p=0	
	Контроль {4}	42	5,9(5:7,5)	6,2(5,7:6,7)	(3,6:9,9)	1,6	25,5		{2и3} z=1,09, p=1	

Пок-ли	Группы	N	Me(Q ²⁵ :Q ⁷⁵)	\bar{x} (-95%CI:+95CI)	(Min:Max)	σ	Cv, %	K-W test	Dunn test	
СИ	Неконтролируемая {1}	25	2,1(1,7:2,4)	2,1(1,9:2,3)	(1:3,5)	0,6	26,3	Kruskal-Wallis test: H (3, N=86) =27,38, p<0,00001	{1и2} \acute{z} =2,69, p=0,0431	{2и4} \acute{z} =0,38, p=1
	Контролируемая {2}	7	2,8(2,3:3,5)	2,9(2,3:3,5)	(2:3,9)	0,7	23,1		{1и3} \acute{z} =0,71, p=1	{3и4} \acute{z} =1,51, p=0,7878
	Частично контролируемая {3}	12	2,6(2,2:3)	2,7(2,1:3,4)	(1:5,1)	1,0	36,7		{1и4} \acute{z} =5,16, p=0	
	Контроль {4}	42	3(2,5:3,2)	3(2,8:3,2)	(2,1:5,8)	0,6	21,4		{2и3} \acute{z} =2,31, p=0,1265	
УО	Неконтролируемая {1}	25	60(50:63)	58,6(52,8:64,3)	(29:93)	13,9	23,8	Kruskal-Wallis test: H (3, N=86) =28,51, p<0,00001	{1и2} \acute{z} =2,19, p=0,172	{2и4} \acute{z} =0,9, p=1
	Контролируемая {2}	7	75(67:96)	78(62,4:93,6)	(56:104)	16,9	21,7		{1и3} \acute{z} =1,1, p=1	{3и4} \acute{z} =2,72, p=0,0386
	Частично контролируемая {3}	12	64,5(56:82,5)	66,7(54,6:78,8)	(29:93)	19,1	28,6		{1и4} \acute{z} =5,16, p=0	
	Контроль {4}	42	91,5(69:107)	89,1(81,1:97,1)	(51:191)	25,8	29,0		{2и3} \acute{z} =1,17, p=1	

Пок-ли	Группы	N	Me(Q ²⁵ :Q ⁷⁵)	\bar{x} (-95%CI:+95CI)	(Min:Max)	σ	Cv, %	K-W test	Dunn test	
Дарт	Неконтролируемая {1}	25	0,37(0,25:0,41)	0,336(0,301:0,371)	(0,21:0,46)	0,09	25,3	Kruskal-Wallis test: H (3, N=86) =10,75, p=0,0132	{1и2} \acute{z} =0,93, p=1	{2и4} \acute{z} =0,68, p=1
	Контролируемая {2}	7	0,39(0,37:0,42)	0,376(0,318:0,434)	(0,24:0,42)	0,06	16,8		{1и3} \acute{z} =1,18, p=1	{3и4} \acute{z} =2,56, p=0,0626
	Частично контролируемая {3}	12	0,36(0,265:0,39)	0,34(0,299:0,381)	(0,25:0,42)	0,07	19,1		{1и4} \acute{z} =2,68, p=0,0448	
	Контроль {4}	42	0,4(0,38:0,42)	0,609(0,447:0,77)	(0,2:1,93)	0,52	85,3		{2и3} \acute{z} =0,46, p=1	
Парт	Неконтролируемая {1}	25	0,96(0,76:1)	0,948(0,821:1,075)	(0,48:2)	0,31	32,4	Kruskal-Wallis test: H (3, N=86) =25,06, p<0,00001	{1и2} \acute{z} =3,2, p=0,0083	{2и4} \acute{z} =0,64, p=1
	Контролируемая {2}	7	1,65(0,94:2)	1,591(1,152:2,031)	(0,94:2)	0,48	29,8		{1и3} \acute{z} =2,42, p=0,0934	{3и4} \acute{z} =2,71, p=0,0403
	Частично контролируемая {3}	12	0,84(0,725:1,47)	1,058(0,76:1,357)	(0,6:2)	0,47	44,3		{1и4} \acute{z} =4,37, p=0,0001	
	Контроль {4}	42	1,235(1,12:1,86)	1,4(1,275:1,525)	(0,6:2)	0,40	28,7		{2и3} \acute{z} =0,62, p=1	

Пок-ли	Группы	N	Me(Q ²⁵ :Q ⁷⁵)	\bar{x} (-95%CI:+95CI)	(Min:Max)	σ	Cv, %	K-W test	Dunn test	
СПВ	Неконтролируемая {1}	25	729(650:834)	746,6(668,3:824,9)	(304:1178)	189,7	25,4	Kruskal-Wallis test: H (3, N=86) =5,73, p =0,057	{1и2} $\hat{z}=2,3$, p=0,1294	{2и4} $\hat{z}=0,91$, p=1
	Контролируемая {2}	7	627(300:721)	547,6(354,7:740,5)	(300:810)	208,6	38,1		{1и3} $\hat{z}=2,52$, p=0,0702	{3и4} $\hat{z}=2,52$, p=0,0696
	Частично контролируемая {3}	12	775,5(693:842)	776,6(693:860,2)	(568:1019)	131,6	16,9		{1и4} $\hat{z}=2,41$, p=0,0946	
	Контроль {4}	42	642(526:731)	639,9(583,2:696,5)	(47:1027)	181,7	28,4		{2и3} $\hat{z}=0,62$, p=1	
ПСС	Неконтролируемая {1}	25	1(0,9:1,2)	1(0,9:1,1)	(0,6:1,5)	0,3	25,4	Kruskal-Wallis test: H (3, N=86) =23,38, p<0,00001	{1и2} $\hat{z}=3,16$, p=0,0095	{2и4} $\hat{z}=0,51$, p=1
	Контролируемая {2}	7	1,9(1,2:2,2)	1,7(1,2:2,2)	(1:2,3)	0,5	31,3		{1и3} $\hat{z}=1,6$, p=0,6577	{3и4} $\hat{z}=1,69$, p=0,5483
	Частично контролируемая {3}	12	1,2(0,9:1,6)	1,3(0,9:1,8)	(0,4:2,9)	0,7	49,7		{1и4} $\hat{z}=4,52$, p=0	
	Контроль {4}	42	1,4(1,2:1,9)	1,5(1,4:1,7)	(0,9:2,6)	0,4	27,7		{2и3} $\hat{z}=1,68$, p=0,5567	

Пок-ли	Группы	N	Me(Q ²⁵ :Q ⁷⁵)	\bar{x} (-95%CI:+95CI)	(Min:Max)	σ	Cv, %	K-W test	Dunn test	
ОСПС	Неконтролируемая {1}	25	1557(1366:2184)	1731,9(1501,3:1962,5)	(696:3021)	558,6	32,3	Kruskal-Wallis test: H (3, N=86) =19,31, p =0,0002	{1и2} \acute{z} =0,58, p=1	{2и4} \acute{z} =1,92, p=0,3292
	Контролируемая {2}	7	1446(1288:1812)	1532,3(1152,2:1912,3)	(894:2196)	410,9	26,8		{1и3} \acute{z} =0,07, p=1	{3и4} \acute{z} =2,49, p=0,0768
	Частично контролируемая {3}	12	1441(1296:2347,5)	1722,1(1299,6:2144,5)	(815:2996)	664,9	38,6		{1и4} \acute{z}=4,09, p=0,0003	
	Контроль {4}	42	1294(1053:1420)	1239,8(1164,8:1314,7)	(684:1656)	240,6	19,4		{2и3} \acute{z} =0,62, p=1	

Примечание: \bar{x} (-95%CI:+95CI) – среднее значение и 95% доверительные интервалы для среднего значения; Me(Q²⁵:Q⁷⁵) - медиана (25% квартиль:75% квартиль); (Min:Max) - минимальное и максимальное значение; σ -среднеквадратическое отклонение; Cv - коэффициент вариации; H – вычисленное значение критерия Краскелла – Уоллиса; df - число степеней свободы; n – объем выборки; \acute{z} – вычисленное значение критерия Данна (множественное парное сравнение средних рангов); p – уровень значимости; жирным шрифтом выделены статистически значимые различия, с критическим уровнем значимости 0,05