УДК.: 616.12-008.331.1-053.81:372.8

# особенности развития эндотелиальной дисфункции при нарушениях сердечного ритма у больных хнзл и способы ее коррекции с использованием этмозина и ауфок

Харьковский национальный медицинский университет

Латогуз С.И.

Избранное направление исследования является составной частью научно-исследовательской работы кафедры физической реабилитации, спортивной медицины с курсом физического воспитания и здоровья Харьковского национального медицинского университета «Разработка, апробация и внедрение критериев оценки адаптационных возможностей и их коррекцию соответственно физическим нагрузкам, оценка физической работоспособности» № 0112у001821.

Ввведение. В настоящее время наблюдается значительный рост числа больных с хроническими неспецифическими заболеваниями легких [8]. Они нередко развиваются у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), особенно при наличии у них такого фактора риска коронарного атеросклероза, как курение [5].

Курение приводит к развитию хронического бронхита, а в последующем, к легочной артериальной гипертензии, хроническому легочному сердцу. Следует отметить, что курение оказывает существенное влияние на эндотелиальную функцию [6, 8]. При табакокурении, как правило, подавляется выработка NO, повышается агрегация тромбоцитов [6]. Курение сопровождается снижением эндотелийзависимой дилатации, являющейся потенциально-обратимой [7]. При проведении функциональной пробы у курильщиков, страдающих хроническими неспецифическими заболеваниями легких (ХНЗЛ), отмечается более значимое снижение кровотока в плечевой артерии, т.е. базальная секреция оксида азота снижена [5]. При этом степень нарушения дилатации плечевой артерии коррегирует с количеством выкуриваемых сигарет [9]. Кровоток зависимая дилатация плечевой артерии у бывших курильщиков выше, чем у лиц, которые продолжают курить, поменьше, чем у некурящих [7].

Важную роль в развитии и прогрессирования легочной артериальной гипертензии у больных ХНЗЛ может стать гипоксемия, которая является достаточно мощным вазоконстриктором [8]. Таким образом, необходимо, что степень насыщения крови кислородом необходимо поддерживать на уровне 90%, что может быть затруднительным при наличии ХНЗЛ.

Легочная артериальная гипертония сопровождается увеличением в плазме крови ангиотензин-II (AngII), увеличением активности ангиотензин-превращающий фермент (АПФ) [10].

На фоне ХНЗЛ и развития легочной артериальной гипертензии, хронического легочного сердца могут часто наблюдаться застойные явления в большом круге кровообращения (периферические отеки), нередко наблюдаются аритмии, как предсердные, так и желудочковые [11].

При суправентрикулярных нарушениях сердечного ритма целесообразно использовать дигоксин или дилтиазем [2, 14]. При проведении лечения дилтиаземом целесообразно подбирать дозу с учетом переносимости препарата [2]. С учетом того, что у пациентов с ХНЗЛ и легочной артериальной гипертензией обнаружено повышение уровней эндотелина-1 как в плазме крови, так и легких, перспективным представляется применение антогонистов рецепторов эндотелина-1 или препаратов, которые уменьшают вазоконстрикторные эффекты ЭТ-1 косвенным путем [8].

Речь идет об аналогах простациклина и ингибитора фосфодиэтеразы силденафила [5]. Обоснованием для применения последнего препарата получил тот факт, что при легочной артериальной гипертонии у больных ХНЗЛ в тканях легких повышается экспрессия фосфодиэтеразы-5, которая разрушается цГМФ. Неудевительно, что это создает предпосылки для развития нарушений сердечного ритма как суправентрикулярных, так и желудочковых [1].

При гипоксии у больных ХНЗЛ страдает не только миокард, но и проводящая система сердца, возникает гетерогенность различных участков миокарда, что создает условия для развития нарушений ритма по механизму re-entry [2]. Косвенное аритмогенное действие гипоксии обусловлено активацией симпатоадреналовой системы, влиянием уровня эндотелина-1 (ЭТ-1), система ренин-ангиотензин-альдостерон (RAAS) [3, 13]. Накопление продуктов перикисного окисления липидов (ПОЛ) еще один фактор, способствующий развитию аритмий при ХНЗЛ [4].

Введение антиоксидантов, наоборот, оказывает антиаритмическое действие [5]. Вышеназванные факторы имеют важное значение для развития аритмий у больных ХНЗЛ [4]. Желудочковые нарушения сердечного ритма (НРС) у больных ХНЗЛ являются предикторами внезапной смерти.

Нарушения сердечного ритма обнаружены у 82% больных с дыхательной недостаточностью, а частота жизненно-опасных аритмий составляет 47% при тяжелой дыхательной недостаточности [4, 8].

В настоящее время аритмии при ХНЗЛ рекомендуют разделить на 3 группы [8]:

1) часто встречающиеся синусовая тахикардия, суправентрикулярная и желудочковая экстрасистолия, мерцание и трепетание предсердий;

2) менее часто встречающиеся аллоритмии, фибрилляция желудочков, асистолия;

3) редко встречающиеся синусовая брадикардия, α-β-блокады, желудочковая тахикардия.

Известно, что лечение современными антиаритмическими препаратами недостаточно эффективное у больных ХНЗЛ и не лишено побочных действий [7]. Именно по этой причине продолжается поиск новых средств и способов лечения аритмий. Одним из таких новых методов лечения является применение аутотрансфузий облученной ультрафиолетовыми лучами крови (АУФОК) [12].

Известно, что АУФОК вызывает быстрое улучшение реологических свойств крови, микроциркуляции, способствует нормализации гемостаза, газообменной и детоксикационной функции крови, активирует факторы неспецифической защиты, регенерация [8].

В настоящее время установлено, что фомотодифицированная кровь с одной стороны несет в себе активные формы кислорода, а с другой стороны - приводит к повышению концентрации стероидных гормонов [14]. Сейчас доказана клиническая эффективность АУФОК при лечении больных с заболеваниями легких, сердечной патологией [8]. Малоизученным остается вопрос о целесообразности применения АУФОК в комплексной терапии нарушений сердечного ритма у больных ХНЗЛ.

Цель исследования. Нами изучено влияние АУФОК на эндотелиальную дисфункцию и течение нарушений сердечного ритма у больных ХНЗЛ.

Материалы и методы исследования. Для этого обследовано 39 больных, страдающих хроническим обструктивным бронхитом и аритмиями в динамике лечения этмозином 19 больных (1-я группа) и этмозином и АУФОК – 20 больных (2-я группа). У обследованных больных регистрировалась желудочковая экстрасистолия (ЖЭ), соответствующая I-II градации по Jawn [14]. Все больные находились на стационарном лечении.

Для ультрафиолетового облучения крови использовали аппарат «Изольда» МД-73М. Забор венозной крови и ее облучение проводили из расчета 1 мл на 1 кг массы тела. Скорость движения через кювету равнялась 12 мл/пн. Курс лечения состоял из 7 ежедневных сеансов, обеспечивающих стандартную дозу, рекомендуемой инструкцией по применению препарата.

Этмозин больным 1-й и 2-й групп назначали по 100 мг х 3 раза в день. Продолжительность лечения составила 7 дней. До и после лечения определяли уровень ЭТ-1, AngII, цГМФ, малоновый диальдегид (мДА), уровень аскорбата (с помощью лингвального теста), проводили суточное мониторирование ЭКГ, определяли артериальное давление, регистрировали ЭхоКГ.

Результаты исследования и их обсуждение. Результаты лечения больных этмозином, этмозином и АУФОК представлены в табл. 1.

Таблица 1.

Результаты суточного мониторирования ЭКГ в динамике лечения этмозином

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Показатели** | **Период наблюдения** | **Группы больных** |
| **1-я, этмозин** | **2-я, этмозин + АУФОК** |
| ЭТ-1, нг/мл | До лечения | 16,28±1,01 р[[1]](#footnote-1)>0,05 | 16,57±0,63 р>0,05 р1>0,05 |
| После лечения | 13,91±0,24 р1>0,05 | 12,97±0,41 р1>0,05 р2[[2]](#footnote-2)>0,05 |
| AngII, нг/мл | До лечения | 18,4±1,3 р>0,05 | 19,1±1,4 р>0,05 |
| После лечения | 17,9±2,2 р1>0,05 | 18,3±1,5 р1>0,05 р2>0,05 р3[[3]](#footnote-3)>0,05 |
| цГМФ, нмоль | До лечения | 6,68±0,41 р>0,05 | 6,54±0,34 р>0,05 р2>0,05 |
| После лечения | 8,96±0,21 р1>0,05 | 9,01±0,42 р2<0,05 р3>0,05 |
| мДА, мкмоль/мл | До лечения | 14,02±1,8 р>0,05 | 14,121±0,83 р>0,05 р2>0,05 |
| После лечения | 13,91±1,7 р1>0,05 | 10,82±0,46 р1>0,05 р>0,05 |
| Лингвальный тест, сек | До лечения | 46,2±2,2 р1>0,05 | 44,9±0,83 р>0,05 р2>0,05 |
| После лечения | 44,8±1,9 р1>0,05 | 30,1±0,96 р>0,05р1>0,05 |
| Частота ЖЭ за сутки | До лечения | 796,5±13,4 р>0,05 | 802,9±11,8 р>0,05 |
| После лечения | 153,4±12,3р2>0,05 | 97,1±10,2 р1>0,05 р3>0,05 |

Как видно их приведенных данных при проведении лечения этмозином на фоне урежения ЖЭ с 796,5±13,4 до 153,1±12,2 за сутки отмечалось статистически достоверное снижение уровня ЭТ-1 с 16,28±1,01 нг/мл до 13,01±0,24 нг/мл (р<0,05), увеличение уровня цГМФ с 6,68±0,41 нмоль/л до 8,96±0,21 нмоль/л (р<0,05).

При этом не отмечалось существенного изменения уровня AngII, мДА; продолжительность лингвального теста также осталась прежней 46,2±2,2 сек до лечения и 44,8±1,9 сек после лечения (р>0,05).

При проведении комбинированного лечения этмозином и АУФОК (2-я группа больных) наблюдалось существенное уменьшение числа ЖЭ с 802,9±11,8 до 97,1±10,1 за сутки. Кроме того, отмечалось снижение уровня ЭТ-1 с 16,57±0,63 нг/мл до 12,97±0,41 нг/мл (р<0,05). Не отмечалось изменение уровня AngII (р>0,05). Уровень цГМФ возрос с 6,54±0,34 нмоль/л до 9,01±0,42 нмоль/л (р<0,05).

Кроме того, отмечалось значимое снижение содержания МДА с 14,11±0,82 мкмоль/л до 10,82±0,46 мкмоль/мл (р<0,05), продолжительность лингвального теста уменьшилась с 44,9±0,83 сек до 30,1±0,96 сек (р<0,05).

Обращало на себя внимание то, что число экстрасистол после лечения у больных, леченных этмозином и АУФОК было достоверно меньше, чем у больных, которым проводилось лечение только этмозином. Показатели соответсвенно равны 153,4±12,3 и 197,1±10,4 экстрасистол за сутки (р3<0,05). Это связано в первую очередь с тем, что лечение этмозином в сочетании с АУФОК сопровождалось существенным снижением активности процессов перекисного окисления липидов, о чем свидетельствует значимое снижение уровня МДА.

Известно, что ПОЛ – важный фактор, способтвующий развитию аритмий. При оценке влияния этмозина на показатели кардиогемодинамики у больных ХНЗЛ и ЖЭ было установлено, что препарат не оказывает существенного влияния на ЧСС, АДс, АДд, УО, ФВ, Vcf, %ΔS, ОПСС (табл. 2).

Таблица 2.

Влияние этмозина и АУФОК на показатели кардиогемодинамики у больных ХНЗЛ и ЖЭ

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Показатели** | **Период наблюдения** | **Группы обследованных** |
| **1-я (этмозин)** | **2-я (этмозин+АУФОК)** |
| ЧСС, уд/мин | До лечения | 72,3±4,3 | 71,8±2,2 р1[[4]](#footnote-4)>0,05 |
| После лечения | 70,4±2,8 р[[5]](#footnote-5)>0,05 | 69,4±1,9 р>0,05 р2[[6]](#footnote-6)>0,05 |
| АДс мм.рт.ст. | До лечения | 134,3±7,2 | 137,3±6,3 р1>0,05 |
| После лечения | 132,7±5,9р>0,05 | 128,4±5,2 р>0,05 р2>0,05 |
| АДд мм.рт.ст. | До лечения | 71,5±4,3 | 72,7±3,9 р1>0,05 |
| После лечения | 70,4±1,7 р>0,05 | 65,4±2,7 р>0,05 р2>0,05 |
| КСО, см3 | До лечения | 70,1±2,8 | 73,9±3,2 р1>0,05 |
| После лечения | 69,8±3,3 р>0,05 | 69,1±4,1 р>0,05 р2>0,05 |
| КДО, см3 | До лечения | 134,2±8,8 | 134,9±3,7 р1>0,05 |
| После лечения | 134,6±5,2р>0,05 | 135,2±6,9 р>0,05 р2>0,05 |
| УО, см3 | До лечения | 64,1±4,9 | 61,4±3,9 р1>0,05 |
| После лечения | 64,8±5,3р>0,05 | 68,8±4,1 р>0,05 р2<0,05 |
| ФВ, % | До лечения | 47,8±3,9 | 45,5±2,9 р>0,05 р1>0,05 |
| После лечения | 48,1±2,7 р>0,05 | 48,9±4,3 р2<0,05 |
| %ΔS | До лечения | 23,1±1,3 | 22,6±1,8 р1>0,05 р2>0,05 |
| После лечения | 24,3±1,4 р>0,05 | 24,5±2,2 р>0,05 |
| Vefc-1 | До лечения | 0,96±0,05 | 0,94±0,05 р1>0,05 |
| После лечения | 1,01±0,03 р>0,05 | 1,03±0,04 р>0,05 р2>0,05 |
| ОПСС, дин/с/см-5 | До лечения | 1788,4±100,4 | 1811,04±76,2 р1>0,05 |
| После лечения | 1692,3±82,1 р>0,05 | 1537,4±53,9 р<0,05 р2>0,05 |

При использовании этмозина и АУФОК у больных ХНЗЛ и ЖЭ были сходные изменения большинства кардиогемодинамических показателей. Однако, обращает на себя внимание статистически достоверное уменьшение ОПСС с 1811,04±76,2 дин/с/см3 до 1537,4±53,9 дин/с/см3 (р<0,05). Периферическая вазодилатация оказывает положительное влияние на коронарное кровообращение, повышает коронарный резерв, создавая более благоприятные условия для эффективного лечения нарушений сердечного ритма [5, 8, 14].

Выводы:

1. Таким образом, можно отметить, что включение в комплексную антиаритмическую терапию АУФОК позволяет получить дополнительный положительный клинический эффект у больных ХНЗЛ и сопутсвующими нарушениями сердечного ритма.

2. Дополнительное антиаритмическое действие обусловлено, в первую очередь, способностью АУФОК уменьшать активность ПОЛ.

3. Об улучшении функции эндотелия также косвенно свидетельствует снижение уровня ЭТ-1 на фоне проведения комбинированной терапии.

Изучение влияние АУФОК на эндотелиальную дисфункцию и течение нарушений сердечного ритма у больных ХНЗЛ будет продолжено и изучено в последующих научных разработках.

# Список литературы

1. Беленков Ю.Н. Эпидемиология и прогноз хронической сер­дечной недостаточности / Ю.Н. Беленков, Ф.Т. Агеев // Русский медицинский журнал. - 1999. - № 2. - С. 5I-55.

2*.* Беленков Ю.Н.Принципы рационального лечения сер­дечной недостаточности / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев. - М: Медиа Медика, 2000. – 266 с.

3. Визир В.А.Роль эндотелина-1 в прогрессировании сердечной недостаточности / В.А. Визир, О.Е. Березин // Український медичний часопис. - 2003. - № 3(35). - С. 5-16.

4. Корнейчук Н.Н.Клинико-гемодинамическая эффективность престариума и его роль в лечении хронического легочного сердца / Н.Н. Корнейчук, И.В. Буторов, О.Н. Вербитский [и др.] // Терапевтический архив. - 2003, - Том 75, № 10. - С. 83-87.

5. Малая Л.Т.Эндотелиальная дисфункция при заболеваниях сердечно-сосудистой системы / Л.Т. Малая, А.Н. Корж, Л.В. Балковая. - Харьков; Торсинг, 2002. - 356 с.

6. Мареев В.Ю. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в лечении больных коронарной болезнью сердца. Взгляд 2003 года / В.Ю. Мареев // Кардиология. - 2003. - Том. № 43, № 12. - С. 4-14.

7. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно­-сосудистых лекарственных средств / В.И. Метелица. - Москва; Бином, 2002. - С. 515-518.

8. Нестеренко Л.Ю.Факторы, определяющие эффективность длительной антиаритмической терапии при жизнеугрожающих желудочковых аритмиях / Л.Ю. Нестеренко, М.Н. Ковешникова, С.П. Голицын // Фарматека. - 2005. - № 8. - С. 54-58.

9. Моисеев В.С.Должен ли терапевт лечить нарушения углеводного обмена. / В.С. Моисеев // Клиническая фармакология и терапия. Том 14, № 2. - С. 40-44.

10. Ольбинская Л.Й. Желудочковые нару­шения ритма сердца у больных хронической сердечной недостаточностью – возможности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента / Л.Й. Ольбинская, И.А. Царькова, Ж.М. Сизова // Сердечная недостаточность. - 2001. № 2. - С. 211-213.

11. Руксин В.В. Неотложная кардиология / В.В. Руксин. - СПб.: «Невский Диалект», М.: «Бином», 1999. - С. 253-260.

12. Сумароков А.В.Клиническая кардиология: Руководство для врачей / А.В. Сумароков, В.С. Моисеев. - М.: Универсум, 1996. - 389 с.

13. Han X. Identification and properties of an ATP-sensitive K+-current in rabbit sinoatrial node pacemaker cells - / X. Han, P.E. Light, W.R. Giles, R.J. French // J.Physiol. - 1999. - № 490(2). - P. 337-350.

14. Khan M.G. Cardiac drug therapy / M.G. Khan. - London: W.B. Sanders Company, 1995. - P. 149-175.

# РЕЗЮМЕ

# особенности развития эндотелиальной дисфункции при нарушениях сердечного ритма у больных хнзл и способы ее коррекции с использованием этмозина и ауфок

Латогуз С.И.

Было изучено влияние АУФОК на эндотелиальную дисфункцию и течение нарушений сердечного ритма у больных ХНЗЛ. Для этого обследовано 39 больных, страдающих хроническим обструктивным бронхитом и аритмиями в динамике лечения этмозином 19 больных (1-я группа) и этмозином и АУФОК – 20 больных (2-я группа). У обследованных больных регистрировалась желудочковая экстрасистолия, соответствующая I-II градации по Jawn. Все больные находились на стационарном лечении.

Можно отметить, что включение в комплексную антиаритмическую терапию АУФОК позволяет получить дополнительный положительный клинический эффект у больных ХНЗЛ и сопутсвующими нарушениями сердечного ритма.

**Ключевые слова:** АУФОК, хронические неспецифические заболевания легких, аритмии, этмозин, эндотелиалоьная дисфункция.

# Резюме

# ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ПРИ ПОРУШЕННЯХ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ХВОРИХ НА ХНЗЛ І СПОСОБИ ЇЇ КОРЕКЦІЇ З ВИКОРИСТАННЯМ ЕТМОЗІНу ТА АУФОК

Латогуз С.І.

Було вивчено вплив АУФОК на ендотеліальну дисфункцію і перебіг порушень серцевого ритму у хворих на ХНЗЛ. Для цього обстежене 39 хворих, страждаючих хронічним обструктивним бронхітом і аритміями в динаміці лікування етмозіном 19 хворих (1-я група) і етмозіном і АУФОК – 20 хворих (2-я група). У обстежених хворих реєструвалася шлуночкова екстрасистолія, відповідна I-II градації по Jawn. Всі хворі знаходилися на стаціонарному лікуванні.

Можна відмітити, що включення у комплексну антиаритмічну терапію АУФОК дозволяє отримати додатковий позитивний клінічний ефект у хворих на ХНЗЛ та супутніми порушеннями серцевого ритму.

**Ключові слова:** АУФОК, хронічні неспецифічні захворювання легенів, аритмії, етмозин, ендотеліальна дисфункція.

# abstract

**FEATURES OF DEVELOPMENT OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN HEART RHYTHM IN PATIENTS WITH chronic obstruction lung diseases AND WAYS OF ITS CORRECTION WITH THE USE OF ETMOZIN AND autotransfusion of ultraviolet-irradiated blood**

Latoguz S.I.

Nowadays we can observe a considerable increase of number of patients with chronic obstruction lung diseases. Often they are progressed in patients suffering from coronary heart diseases (CHD), especially if they have such a risk factor of coronary atherosclerosis as smoking.

Smoking leads to progression of chronic bronchitis, and henceforth, to pulmonary arterial hypertension, chronic cor pulmonale. It should be noted that smoking significantly influences the endothelial function. In case of tobacco smoking as a rule NO production is suppressed, thrombocyte aggregation is increased. Smoking is accompanied by the reduction of endothelium depending dilatation being potentially invertible. When conducting functional test among smokers suffering from chronic obstruction lung diseases more significant blood flow reduction in brachial artery is mentioned, in other words, basal release of nitrogen oxide is lowered. In this regard a level of dilation disorder of brachial artery resolves with a number of cigarettes being smoked. Dilatation of brachial artery depending on blood flow among former smokers is higher than people who continue to smoke, less than among nonsmokers.

A vital role in the development and progression of pulmonary arterial hypertension among patients with chronic obstruction lung diseases can play hypoxemia that is quite powerful vasoconstrictor. Thus it is necessary that the level of blood saturation shall be kept at the level of 90% that can be difficult having chronic obstruction lung diseases.

Pulmonary arterial hypertension is followed by the increase of angiotonin-II in blood plasma, increase of activity of angiotonin-converting ferment.

Against chronic obstruction lung diseases and development of arterial hypertension, chronic cor pulmonale we can often observe engorgements in the systemic circulatory system (peripheral edema), in many cases we can see anisorhythmia both atrial and ventricular.

It has been known that treatment with modern antiarrhythmics is not efficient in patients with chronic obstruction lung diseases and is followed by side effects. Particularly, for this reason search of new drugs is going on as well as new methods of cure. One of such new methods of treatment is application of autotransfusion of ultraviolet-irradiated blood.

It has been studied the influence of autotransfusion of ultraviolet-irradiated blood on the endothelial dysfunction and course of heart rhythm disorder among patients with chronic obstruction lung diseases. For this purpose 39 patients were examined suffering from chronic obstructive bronchitis and anisorhythmia during the treatment of 19 patients with etmozin (group 1) and etmozin and autotransfusion of ultraviolet-irradiated blood - 20 patients (group 2). There was ventricular arrhythmia among the patients examined corresponding to I-II gradation according to Jawn. All patients were in inpatient treatment.

“Izolda” MD-73M apparatus was used for blood ultraviolet irradiation. Dark-red blood sampling and its irradiation was conducted on the basis 1 ml per 1 kg of body weight. Movement rate through the cuvet was equal to 12 ml/pn. The course of treatment consisted of seven daily sessions providing a standard dose recommended in patient information leaflet.

Etmozin for the patients of 1st and 2nd groups was prescribed as 100 mg х 3 times a day. The treatment duration made up 7 days. Before and after the treatment level of endothelin-1 (ET-1), angiotonin-II, cyclic guanosine monophosphate, malondialdehyde, and level of ascorbate (with the help of lingual test) were determined, daily electrocardiography monitoring was carried out, arterial tension was measured, and ultrasonic cardiography was registered.

 It may be noted that use of autotransfusion of ultraviolet-irradiated blood as a part of complex antiarrhythmic therapy allows obtaining additional positive clinical performance among the patients with chronic obstruction lung diseases and associated heart rhythm disorders.

Auxiliary antiarrhythmic action is provided, first of all, by the ability of autotransfusion of ultraviolet-irradiated blood to reduce the activity of lipid peroxidation. The reduction of ET-1 against the combination therapy conducted indirectly speaks for the improvement of endothelial function.

**Key words:** autotransfusion of ultraviolet-irradiated blood, chronic obstruction lung diseases, arrhythmia, etmozin, endotelial dysfunction.

1. достоверность различий между показателями 1-й и 2-й групп до лечения [↑](#footnote-ref-1)
2. достоверность различий между показателями 1-й группы до и после лечения [↑](#footnote-ref-2)
3. достоверность различий между показателями 1-й и 2-й групп после лечения [↑](#footnote-ref-3)
4. достоверность различий между показателями 1-й и 2-й групп до лечения; [↑](#footnote-ref-4)
5. достоверность различий между показателями до и после лечения; [↑](#footnote-ref-5)
6. достоверность различий между показателями 1-й и 2-й групп после лечения; [↑](#footnote-ref-6)