ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ

На правах рукописи

Шпагин Илья Семенович

ФЕНОТИП ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ: КЛИНИЧЕСКАЯ, ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ, МОЛЕКУЛЯРНАЯ, ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

14.01.04 — внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научные консультанты:
доктор медицинских наук, доцент
Герасименко Оксана Николаевна
доктор медицинских наук, профессор
Поспелова Татьяна Ивановна

Новосибирск – 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ. 8
ГЛАВА 1 ФЕНОТИП ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ, КЛИНИЧЕСКИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. 24
1.1 Основы формирования коморбидности хронической обструктивной болезни легких и артериальной гипертензии. 24
1.2 Коморбидность хронической обструктивной болезни легких с артериальной гипертензией как основание для фенотипирования. 32
1.3 Клинические и функциональные предикторы значимых исходов хронической обструктивной болезни легких и артериальной гипертензии . 34
1.4 Молекулярные предикторы значимых исходов хронической обструктивной болезни легких и артериальной гипертензии. 40
1.5 Особенности лечения хронической обструктивной болезни легких, коморбидной с артериальной гипертензией. 42
РЕЗЮМЕ. 48
ГЛАВА 2 ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ. ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ. 51
2.1 Дизайн исследования, клиническая характеристика больных. 51
2.2 Клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования. 59
2.3 Методы статистического анализа. 66
ГЛАВА 3 ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ. 70
3.1 Характеристика обострений хронической обструктивной болезни легких, коморбидной с артериальной гипертензией. 70

3.2 Клиническая симптоматика и толерантность к физической нагрузке при фенотипе хронической обструктивной болезни легких в сочетании с артериальной гипертензией. 83
3.3 Состояние функции легких при фенотипе хронической обструктивной болезни легких в сочетании с артериальной гипертензией 90
3.4 Прогностические индексы и системные проявления при фенотипе хронической обструктивной болезни легких в сочетании с артериальной гипертензией. 97
3.5 Состояние гемодинамики малого круга кровообращения и структурно-функциональные особенности правых отделов сердца при фенотипе хронической обструктивной болезни легких в сочетании с артериальной гипертензией. 101
РЕЗЮМЕ. 110
ГЛАВА 4 ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ. 113
4.1 Особенности системной гемодинамики при артериальной гипертензии в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких 113
4.2 Особенности структурно-функциональных нарушений левого желудочка при артериальной гипертензии в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. 118
4.3 Состояние системы микроциркуляции при артериальной гипертензии в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких 126
РЕЗЮМЕ. 137
ГЛАВА 5 НУТРИТИВНЫЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ФЕНОТИПА ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ. 141
5.1 Оценка фактического питания, антропометрических параметров и структуры нутритивных нарушений при фенотипе хронической обструктивной болезни легких в сочетании с артериальной гипертензией . 141

5.2 Состояние углеводного, белкового и липидного обмена при фенотипе хронической обструктивной болезни легких в сочетании с артериальной гипертензией. 149
5.3 Показатели адипокинового статуса у пациентов с фенотипом хронической обструктивной болезни легких в сочетании с артериальной гипертензией. 153
5.4 Нутритивно-метаболические ассоциации при фенотипе хронической обструктивной болезни легких в сочетании с артериальной гипертензией . 156
РЕЗЮМЕ. 160
ГЛАВА 6 МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ЭНДОТИП ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ. 163
6.1 Маркеры системного воспаления и дисбаланса систем репарации тканей при фенотипе хронической обструктивной болезни легких в сочетании с артериальной гипертензией. 163
6.2 Маркеры оксидативного стресса при фенотипе хронической обструктивной болезни легких в сочетании с артериальной гипертензией . 174
6.3 Маркеры эндотелиальной дисфункции и вазоактивные пептиды при фенотипе хронической обструктивной болезни легких в сочетании с артериальной гипертензией. 181
6.4 Маркеры активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при фенотипе хронической обструктивной болезни легких в сочетании с артериальной гипертензией. 189
6.5 Молекулярные маркеры и клинико-функциональные параметры фенотипа хронической обструктивной болезни легких в сочетании с артериальной гипертензией. 194
6.6 Генетические маркеры коморбидности при фенотипе хронической обструктивной болезни легких в сочетании с артериальной гипертензией . 216
РЕЗЮМЕ. 238
ГЛАВА 7 ДИАГНОСТИКА И ПРОГНОЗ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПРИ

ФЕНОТИПЕ ХОБЛ В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ. 242
7.1 Дополнительные критерии диагностики при фенотипе хронической обструктивной болезни легких в сочетании с артериальной гипертензией. . 242
7.2 Анализ общей выживаемости пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией 258
7.3 Анализ выживаемости пациентов при фенотипе ХОБЛ в сочетании с артериальной гипертензией в зависимости от наличия сердечно-сосудистых заболеваний. 270
РЕЗЮМЕ. 278
ГЛАВА 8 ОПТИМИЗАЦИЯ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ ХОБЛ С УЧЕТОМ ФЕНОТИПИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ КОМОРБИДНОСТИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ. 281
8.1 Исходная клиническая и медикаментозная характеристика фенотипа ХОБЛ в сочетании с артериальной гипертензией. 281
8.2 Результаты лечения ХОБЛ с учетом фенотипических особенностей коморбидности с артериальной гипертензией. 287
РЕЗЮМЕ. 308
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ. 311
ЗАКЛЮЧЕНИЕ. 343
ВЫВОДЫ. 350
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ. 354
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ. 356
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ. 364
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА. 423
ПРИЛОЖЕНИЕ А (справочное) Таблица А. 3.2.3. – Результаты ковариационного анализа симптомов, толерантности к физической нагрузке и качества жизни больных при ХОБЛ, в зависимости от коморбидности с АГ. 439
ПРИЛОЖЕНИЕ Б (справочное) Таблица Б. 3.3.3 – Зависимость

вентиляционной функции легких больных ХОБЛ в сочетании с АГ от факторов риска и течения коморбидных заболеваний. 442
ПРИЛОЖЕНИЕ В (справочное) Таблица В. 3.4.3 – Ассоциации коморбидной АГ на значение индекса BODE. 447
ПРИЛОЖЕНИЕ Г (справочное) Таблица Г. 3.5.3 – Ассоциации коморбидной АГ на параметры гемодинамики малого круга кровообращения и структурно-функциональные особенности правых отделов сердца у больных ХОБЛ. 448
ПРИЛОЖЕНИЕ Д (справочное) Таблица Д. 4.1.3 – Результаты ковариационного анализа показателей системной гемодинамики при АГ, в зависимости от коморбидности с ХОБЛ. 455
ПРИЛОЖЕНИЕ Е (справочное) Таблица Е. 4.2.3 – Результаты ковариационного анализа параметров структуры и функции ЛЖ по данным допплер эхокардиографии при АГ, в зависимости от коморбидности с ХОБЛ. 460
ПРИЛОЖЕНИЕ Ж (справочное) Таблица Ж. 4.3.3 – Результаты ковариационного анализа параметров микроциркуляции при АГ в зависимости от коморбидности с ХОБЛ. 468
ПРИЛОЖЕНИЕ И (справочное) Таблица И. 6.1.3 – Результаты ковариационного анализа цитокинов, металлопротеиназ, антипротеиназ, белков острой фазы в зависимости от вида патологии (коморбидность ХОБЛ и АГ, только ХОБЛ или только АГ). 472
ПРИЛОЖЕНИЕ К (справочное) Таблица К. 6.2.3 – Результаты ковариационного анализа маркеров оксидативного стресса в зависимости от вида патологии (коморбидность ХОБЛ и АГ, только АГ или только ХОБЛ). 480
ПРИЛОЖЕНИЕ Л (справочное) Таблица Л. 6.3.3. – Результаты ковариационного анализа эндотелиальных факторов в зависимости от вида патологии (коморбидность ХОБЛ и АГ, только ХОБЛ или только АГ). 484

ПРИЛОЖЕНИЕ М (справочное) Таблица М. 6.4.3 – Результаты ковариационного анализа маркеров активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в зависимости от вида патологии (коморбидность ХОБЛ и АГ, только ХОБЛ или только АГ). 488
ПРИЛОЖЕНИЕ Н (справочное) Таблица Н. 7.2.1. – Результаты однофакторного регрессионного анализа общей пятилетней выживаемости. 490
ПРИЛОЖЕНИЕ П (справочное) Таблица П. 7.3.2. – Результаты однофакторного регрессионного анализа пятилетней сердечно-сосудистой выживаемости. 508

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

Заболевания бронхолегочной и сердечно-сосудистой систем представляют собой наиболее распространенную патологию [260]. Болезни органов дыхания занимают четвертое место среди причин смерти в России, а распространенность хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) составляет 21,8 % или 9,3 на 1 тыс. населения старше 40 лет [38; 161; 260]. Наличие ХОБЛ повышает риск смерти от заболеваний сердечно-сосудистой системы в 2–3 раза, независимо от наличия курения, гиперлипидемии, артериальной гипертензии и др. [158; 159; 444]. У пациентов с легким и среднетяжелым течением ХОБЛ на каждые 10 % снижения $ОФВ_1$, риск сердечно-сосудистой смерти возрастает на 28 %, других событий – на 20 % [391; 487].

В формировании структуры заболеваемости и смертности населения значимую роль играют также артериальная гипертензия (АГ) и ее осложнения, что обусловлено широким распространением заболевания, а также тем, что АГ представляет фактор риска инфаркта миокарда и мозгового инсульта [45; 260].

Коморбидность представляет собой важную характеристику ХОБЛ, от которой во многом зависят значимые исходы болезни – прогрессирование симптомов и вентиляционных нарушений, частота обострений, частота и продолжительность госпитализаций, качество жизни больного, ответ на терапию и риск смерти [13; 34; 46; 174; 248]. При увеличении числа коморбидных заболеваний отмечается кумулятивное их влияние на смертность больных ХОБЛ [174]. Рекомендации GOLD подчеркивают влияние коморбидности на качество жизни и наиболее важные исходы больных ХОБЛ, на основании чего включают оценку коморбидности в число обязательно учитываемых параметров при ведении ХОБЛ [261].

Наличие взаимоотягощающего влияния ХОБЛ и АГ активно обсуждается в свете нового направления в изучении ХОБЛ, касающегося вопросов фенотипирования. Главная цель фенотипирования ХОБЛ – определение

индивидуальной терапевтической стратегии для больного и улучшение исходов лечения [3; 21; 82; 526].

Основой развития фенотипов являются различия клеточно-молекулярных биомеханизмов патологии – эндотипов [160; 526]. Если наличие коморбидного состояния изменяет клеточно-молекулярные механизмы, составляющие основу ХОБЛ, влияет на основные значимые исходы болезни, а также определяет выбор терапии, то в условиях коморбидности формируются уникальные эндотип и фенотип ХОБЛ.

Общие для ХОБЛ и АГ механизмы определяют развитие у пациентов системных проявлений – аномалии композиции тела, гипотрофии и атрофии скелетных мышц, чье влияние сказывается на качестве и продолжительности жизни пациентов. Наиболее заметное воздействие на клинико-функциональные показатели пациентов ХОБЛ оказывает нутритивная недостаточность, ведущим признаком которой является дефицит безжировой массы тела [348].

В процессе адаптации реакции отдельных систем и организма в целом формируются в связи с особенностями генотипа [112; 317; 204]. Современные знания о нормальной физиологии сердечно-сосудистой системы и представления об этиологии и патогенетических механизмах коморбидных заболеваний позволяют отнести к потенциальным генам-кандидатам сердечно-сосудистой патологии несколько десятков генов [204]. Это гены аполипопротеинов, ренин-ангиотензиновой системы, калликреин-кининового пути, ионных каналов, эндотелинов, молекул адгезии, метаболизма липидов и углеводов, факторов роста и гормонов, тромбоксанов и простагландинов [204; 325].

Наследственная предрасположенность является важным внутренним фактором риска развития хронических заболеваний органов дыхания, с которыми тесно связаны особенности иммунологической реактивности, роста и развития легких [258; 261; 317]. В результате проведенного полногеномного анализа сцепления выявлены гены, связанные с ХОБЛ, на хромосоме 19q – TGFB1 и 2q – SERPINE2.

Фенотипирование ХОБЛ позволяет прогнозировать ответ на терапию и

назначить препараты, которые будут эффективны с наибольшей вероятностью, при отсутствии нежелательных явлений [526]. Соответственно известным особенностям фенотипа, выбор терапии у больных ХОБЛ, коморбидной с АГ, должен учитывать возможное неблагоприятное воздействие на сердечно-сосудистую систему бронхолитиков и противовоспалительных средств, применяемых для лечения ХОБЛ, возможные бронхоконстрикторные эффекты гипотензивных препаратов и одновременно возможные плейотропные эффекты и тех, и других. Наличие АГ не является основанием для отказа от лечения ХОБЛ в полном объеме [261].

Степень разработанности темы диссертации

В современной литературе широко освещены вопросы взаимоотягощающего влияния ХОБЛ и АГ, общих факторов прогрессирования и системных проявлений коморбидных форм патологии. Работами российских и зарубежных авторов показано, что сочетанное течение ХОБЛ и АГ имеет свои особенности, обусловленные тесной связью между системами кровообращения и дыхания, взаимным влиянием этих патологических состояний на вентиляционную способность легких, общую и внутрисердечную гемоциркуляцию [16; 46; 215; 391]. В литературе недостаточно освящены вопросы комплексной оценки нарушений, ассоциированных с процессами системного воспаления, оксидативным стрессом, эндотелиальной дисфункцией, ремоделированием сосудов и сердца, а также взаимосвязь указанных факторов с клинико-функциональными параметрами при сочетании ХОБЛ и АГ. Не изучен полиморфизм генов, лежащий в основе коморбидности ХОБЛ и АГ, благодаря которому формируется особенный фенотип, определяющий повышенную чувствительность к факторам среды и повышенный риск сосудистых осложнений. Остаются нерешенными вопросы поиска дополнительных маркеров диагностики и эффективности проводимого лечения больных ХОБЛ в сочетании с артериальной гипертензией. Актуальность настоящего исследования обусловлена необходимостью охвата вышеперечисленных аспектов.

Цель исследования

На основе клинико-функциональной и молекулярно-генетической характеристики оптимизировать диагностику, прогноз и лечение при фенотипе хронической обструктивной болезни легких в сочетании с артериальной гипертензией.

Задачи исследования

1. Оценить клинико-функциональное и структурное состояние бронхо-легочной и сердечно-сосудистой системы при фенотипе хронической обструктивной болезни легких в сочетании с артериальной гипертензией.
2. Изучить молекулярные маркеры системного воспаления, оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, нутритивно-метаболического статуса при фенотипе хронической обструктивной болезни легких в сочетании с артериальной гипертензией.
3. Изучить генетические маркеры при фенотипе хронической обструктивной болезни легких в сочетании с артериальной гипертензией.
4. Оптимизировать диагностику и оценить прогноз общей и сердечно-сосудистой выживаемости при фенотипе хронической обструктивной болезни легких в сочетании с артериальной гипертензией.
5. Оценить эффективность лечения больных с фенотипом хронической обструктивной болезни легких в сочетании с артериальной гипертензией.

Научная новизна

Впервые на основе комплексного клинико-функционального и молекулярно-генетического исследования показано, что сочетание хронической обструктивной болезни легких с артериальной гипертензией возможно рассматривать как отдельный фенотип заболевания, который характеризуется гипоксемией, значительной скоростью снижения ОФВ1 и гиперинфляцией, высокой вероятностью развития тяжелой легочной гипертензии,

структурно-функциональными нарушениями правых отделов сердца, периферических сосудов и микроциркуляции, выраженным снижением переносимости физической нагрузки, увеличением риска обострений, требующих госпитализации.

В структуре фенотипа ХОБЛ в сочетании с АГ выделены два субфенотипа в зависимости от легочной гипертензии и частоты обострений: для первого характерны высокие значения СДЛА и ЛСС, структурные нарушения правых отделов сердца, диастолическая дисфункция правого желудочка, гипоксемия, тяжелая одышка, ограничивающая физическую нагрузку и редкие обострения; для второго – значимые вентиляционные нарушения и системные проявления, частые обострения с преобладанием случаев, требующих госпитализации и терапии системными глюкокортикостероидами.

Показано, что влияние ХОБЛ на проявления АГ в условиях коморбидности реализуется, преимущественно, у пациентов с частыми обострениями и проявляется ремоделированием крупных сосудов, нарушением дневной и ночной вариабельности АД, нарастанием скорости утреннего подъема уровней САД и ДАД, что увеличивает риск сосудистых осложнений. Установлено, что наиболее значимыми структурно-функциональными параметрами системной гемодинамики, микроциркуляции при фенотипе ХОБЛ в сочетании с АГ являются показатели ТИМ/Д, суточный профиль АД «non-dipper» и базальный уровень периферической микроциркуляции.

При фенотипе ХОБЛ в сочетании с АГ выявляются отклонения в нутритивном статусе, включая уменьшение активной клеточной массы тела, фракции преальбумина, адипонектина и лептин-связывающего рецептора при нарастании резистина и свободного лептина, что свидетельствует о значимых метаболических нарушениях. Выявлены два молекулярных эндотипа ХОБЛ в сочетании с АГ: первый с тяжелой легочной гипертензией характеризуется высокими концентрациями уротензина, ангиотензина 1 и ангиотензина 2, 8-изо-PGF2α, макрофагальных хемоаттрактантов MCP 1 и PANTES, MCP 1, MIP-1 β, FGF 2, кардиотрофина 1, пентраксина 3, фибриногена и минимальными концентрациями оксида азота, фактора,

ингибируемого АПФ и салусина α. Второй эндотип с частыми обострениями отличается высокими концентрациями провоспалительного цитокина ФНО-α, MCP 1, пентраксина 3, низкими уровнями Cu/ZnSOD и фактора, ингибируемого АПФ.

При фенотипе ХОБЛ в сочетании с АГ установлены особенности полиморфизма генов: преобладание полиморфных вариантов генов цитокинов, ассоциированных с воспалительными реакциями (аллели ТТ полиморфного локуса С-2508Т гена моноцитарного хемотаксического фактора-1, аллели ТА полиморфизма G‑308A гена фактора некроза опухолей). Кроме этого выявлено преобладание полиморфного варианта ТТ Ala 16 Val гена MnSOD супероксиддисмутазы, ассоциированного с развитием оксидативного стресса и повышенной тромбогенности сосудистой стенки.

Выявлено, что фенотип ХОБЛ в сочетании с АГ характеризуется меньшей, по сравнению с изолированным течением обоих заболеваний, общей и сердечно‑сосудистой выживаемостью. Показано, что пятилетняя выживаемость, связанная с развитием сердечно-сосудистых осложнений при фенотипе ХОБЛ в сочетании с АГ, ассоциирована с легочной гипертензией, редкими обострениями, структурно-функциональными нарушениями правых отделов сердца, легочной гиперинфляцией и нарушениями микроциркуляции. Определены факторы, дополнительно ухудшающие прогноз больных коморбидной патологией: высокая ночная вариабельность ДАД, суточный профиль АД «non-dipper», ремоделирование сосудов (ТИМ/Д). При коморбидности ХОБЛ и АГ наиболее значимыми предикторами общей пятилетней выживаемости являются PaO2, тест шестиминутной ходьбы, mMRC, АКМ, ООЛ, ООЛ/ОЕЛ, СДЛА, ЛСС, толщина передней стенки правого желудочка, IVRT правого желудочка, уротензин 2, ангиотензин 1 и 2, фактор, ингибируемый АПФ, MCP-1, MIP-1 β, MMP 9 и 8-изо-PGF2α.

Теоретическая и практическая значимость работы

Проведенные клинико-функциональные и молекулярно-генетические исследования при фенотипе ХОБЛ в сочетании с АГ позволяют разделить пациентов на группы в зависимости от тяжести легочной гипертензии и частоты обострений,

которые требуют дифференцированных подходов к оптимизации диагностики и персонализированного лечения. Для пациентов с высокими значениями СДЛА и ЛСС, структурными нарушениями правых отделов сердца, гипоксемией, тяжелой одышкой, необходимо усиление бронхолитической терапии при низкой потребности в госпитализации. Пациенты с частыми обострениями на фоне вентиляционных нарушений и системных проявлений нуждаются в терапии системными глюкокортикостероидами в условиях стационара.

Структурно-функциональными параметрами системной гемодинамики, микроциркуляции, ассоциированными с ХОБЛ коморбидной с АГ, требующих своевременной диагностики, являются ТИМ/Д, суточный профиль АД «non-dipper» и базальный уровень периферической микроциркуляции. У больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ исследование показателей нутритивного (АКМ, преальбумин) и адипокинового (лептин-связанный рецептор, адипонектин, резистин) статуса позволяет оценить степень метаболических нарушений для своевременной их диагностики и коррекции.

У больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ обнаружение аллели ArgArg локуса Arg389Gly гена β-1-адренергического рецептора ассоциировано с показателями ремоделирования периферических сосудов. Выявление аллели ТТ полиморфного локуса С-2508Т (rs 1024611) гена моноцитарного хемотаксического фактора-1 (МСР-1), аллели АА полиморфизма G-308A (rs1800629) гена ФНО-α, аллели СС гена циклооксигеназы взаимосвязано с маркерами воспаления эндотелиальной дисфункции. У больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ в качестве диагностических критериев необходима оценка mMRC и теста шестиминутной ходьбы, исследование параметров АКМ, ООЛ, ООЛ/ОЕЛ, СДЛА, ЛСС, толщины передней стенки правого желудочка, IVRT правого желудочка, уровни PaO2, уротензина 2, ангиотензина 1 и 2, фактора, ингибируемого АПФ, МСР-1, MIP‑1 β, ММР 9 и 8-изо-PGF2α, характеризующих степень гипоксемии, нарушение микроциркуляции, гиперактивацию РААС и системное воспаление, что позволяет прогнозировать общую пятилетнюю выживаемость.

Исследование систолического давления в легочной артерии, частоты

обострений ХОБЛ, структуры и функции правых отделов сердца, показателей легочной гиперинфляции и базальной микроциркуляции при фенотипе ХОБЛ в сочетании с АГ позволяет точнее прогнозировать пятилетнюю выживаемость, обусловленную сосудистыми осложнениями, оптимизировать диагностику и медикаментозное лечение у больных коморбидной патологией.

Обоснована необходимость включения аклидиния бромида и телмисартана в комбинированную терапию в течение 6 месяцев у больных коморбидным фенотипом ХОБЛ и АГ.

У пациентов ХОБЛ в сочетании с АГ включение в схемы лечения аклидиния бромида и телмисартана в большей степени, чем сочетание тиотропия бромида и телмисартана, улучшает клинико-функциональное состояние легких, увеличивает переносимость физических нагрузок, снижает СДЛА и потребность в бронхолитиках короткого действия, частоту обострений, требующих госпитализации, а также уровень молекулярных маркеров воспаления, что обосновывает эффективность комбинированной терапии у больных субфенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ в условиях тяжелой легочной гипертензии.

Методология и методы диссертационного исследования

Диссертационное исследование выполнялось в несколько этапов: на первом проведено проспективное когортное наблюдательное одноцентровое исследование влияния коморбидной АГ на фенотип и эндотип ХОБЛ продолжительностью 4,5 года, для чего в 2011–2016 гг. обследовано 360 пациентов, включенных параллельно в три страты: первая – ХОБЛ в сочетании с АГ, вторая – больные ХОБЛ без АГ, третья – больные АГ без ХОБЛ. Контрольную группу составили условно здоровые лица.

Пациенты регистрировались в программе исследования в соответствии с разработанными критериями включения и исключения. При обследовании использовались современные клинико-функциональные, инструментальные, лабораторные и статистические методы анализа полученных данных. Протокол исследования одобрен комитетом по этике ФГБОУ ВО «Новосибирский

государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 97 от 18 мая 2017 г.). На втором этапе было выполнено открытое рандомизированное сравнительное одноцентровое клиническое исследование эффективности шестимесячного лечения больных с фенотипом ХОБЛ и АГ – участников первого этапа, которые дали информированное согласие на участие в исследовании, различными схемами препаратов: аклидиния бромида и телмисартана в сравнении с тиотропия бромидом.

Ожидалось, что аклидиния бромид эффективнее тиотропия будет улучшать функцию легких, что позволит снизить выраженность гипоксемии, что будет способствовать снижению легочной гипертензии, снижению системного АД и уменьшению ремоделирования сердца и сосудов.

На третьем этапе произведён статистический анализ данных исследования. Применение современных методов обследования больных и использование информативных методик статистического анализа позволили получить достоверные данные и сформулировать обоснованные выводы.

Положения, выносимые на защиту

1. Сочетание хронической обструктивной болезни легких и артериальной гипертензии представляет отдельный фенотип, особенностями которого являются: более выраженная гипоксемия, значимая скорость снижения ОФВ1 и гиперинфляция, преобладание одышки, высокая вероятность развития тяжелой легочной гипертензии, структурно-функциональные нарушения правых отделов сердца, периферических сосудов, микроциркуляции, суточного профиля артериального давления с преобладанием неблагоприятных вариантов «non‑dipper», выраженное снижение переносимости физической нагрузки, увеличение риска обострений, требующих госпитализации.

2. При фенотипе хронической обструктивной болезни легких в сочетании с артериальной гипертензией выявляются молекулярно-генетические маркеры, ассоциированные с системным воспалением (повышением уровней макрофагальных хемоатрактантов MCP 1 и RANTES, провоспалительных

цитокинов ФНО-α, MIP-1 β, FGF 2, кардиотрофина 1, пентраксина 3), эндотелиальной дисфункцией (повышением уротензина, снижением уровня оксида азота, фактора, ингибируемого АПФ, салусина α), оксидативным стрессом (повышением 8-изо-PGF2α, снижением Cu/ZnSOD), активацией РААС (повышением ангиотензина 1 и 2), нутритивно-метаболическими нарушениями (повышением концентрации лептина и резистина, снижением преальбумина, адипонектина, лептин-связывающего рецептора), выявляются аллели T/T полиморфного локуса C-2508T (rs 1024611) гена моноцитарного хемотаксического фактора-1 (MCP-1), аллели A/A полиморфизма G-308A (rs1800629) гена ФНО-α, аллели T/T Ala 16 Val (rs4880) гена Mn-супероксиддисмутазы.

3. Дополнительными критериями диагностики фенотипа хронической обструктивной болезни легких в сочетании с артериальной гипертензией являются: число госпитализаций в связи с обострением хронической обструктивной болезни легких в течение года, а также пониженные значения показателей: парциального напряжения кислорода в артериальной крови, отношения остаточного объема легких к общей емкости легких, среднего давления в легочной артерии, активной клеточной массы и данные COPD assessment test. Для субфенотипа хронической обструктивной болезни легких с тяжелой легочной гипертензией в сочетании с артериальной гипертензией: число госпитализаций в связи с обострением ХОБЛ в течение года, снижение показателей теста шестиминутной ходьбы, показателей отношения остаточного объема легких к общей емкости легких, среднего давления в легочной артерии, пониженные значения показателей парциального напряжения кислорода в артериальной крови и качества жизни. Для субфенотипа хронической обструктивной болезни легких с частыми обострениями в сочетании с артериальной гипертензией: число сочетанных госпитализаций в связи с обострением хронической обструктивной болезни легких в течение года, пониженные значения парциального напряжения кислорода, функциональной остаточной емкости легких, объема форсированного выхода 1 в течение года, активной клеточной массы.

4. Пациенты с фенотипом хронической обструктивной болезни легких в сочетании с артериальной гипертензией имеют неблагоприятный прогноз по общей и сердечно-сосудистой выживаемости, предикторами которой являются: mMRC, тест шестиминутной ходьбы, параметры АКМ, ООЛ, ООЛ/ОЕЛ, СДЛА, ЛСС, толщина передней стенки правого желудочка, IVRT правого желудочка, уровни PaO2, уротензина 2, ангиотензина 1 и 2, фактора, ингибируемого АПФ, MCP-1, MIP-1 β, MMP 9 и 8-изо-PGF2α.

5. Включение длительно действующих антихолинэргических средств (аклидиния бромид) и блокаторов AT1 рецепторов ангиотензина 2 (телмисартана) в лечение больных с фенотипом хронической обструктивной болезни легких в сочетании с артериальной гипертензией эффективно корригирует систолическое давление в легочной артерии, симптомы хронической обструктивной болезни легких, показатели суточного профиля артериального давления, увеличивает переносимость физических нагрузок, снижает потребность в бронхолитиках короткого действия и частоту обострений, требующих госпитализации.

Степень достоверности

Для изучения клинико-функциональных, молекулярно-клеточных особенностей, нутритивного и адипоцитокинового статуса, ассоциаций полиморфных вариантов генов-кандидатов, в амбулаторном консультативно-диагностическом центре ГБУЗ НСО ГКБ № 2 в течение 2011–2016 гг. было обследовано 360 пациентов, наблюдавшихся, из них: 135 – больные ХОБЛ коморбидной с АГ; 108 – больные ХОБЛ без АГ; 117 - больные АГ без ХОБЛ. Объём необходимой для решения поставленных задач выборки был рассчитан по формуле (1):

$$n = \frac{\sigma_1^2 x \cdot t^2 + \sigma_2^2 x \cdot t^2}{(x_1 - x_2)^2 -}. \qquad (1)$$

Согласно современным нормативам статистического анализа, объём

выборки был достаточным для выполнения задач исследования и определялся с учетом требований к надежности и достоверности получаемых результатов с помощью расчета доверительного интервала, который принимался равным 95 %. Степень достоверности полученных результатов проведённого исследования определяется соответствием дизайна исследования критериям доказательной медицины, репрезентативным объёмом клинических наблюдений, количеством выполненных клинико-функциональных, лабораторных и инструментальных исследований. Основные положения, выводы и практические рекомендации аргументированы и логически вытекают из анализа полученных данных. Статистические методы адекватны поставленным задачам,для статистической обработки фактического материала использованы: SPSS 23, Statistica 9.0. Нулевую гипотезу отклоняли при $p = 0,05$. Соответствие данных нормальному распределению определено методом Колмогорова – Смирнова. Описательная статистика – средняя и стандартная ошибка средней, данные представлены в виде $M \pm m$ для непрерывных (шкалированных) переменных, для качественных переменных определены их доли, при подсчете обострений в группах использован стандартизованный показатель человеко-лет. Различия между исследуемыми группами по непрерывным (шкалированным) переменным определяли методом ковариационного анализа (ANCOVA) с последующим попарным сравнением при помощи критерия Данна. С целью исключения влияния возможных конфаундеров в качестве ковариат в модель включали: пол, возраст, длительность АГ, длительность ХОБЛ, индекс пачка-лет, частоту обострений (за исключением анализа дополнительной стратификаци групп ХОБЛ по частоте обострений). Достоверность различий двух взаимосвязанных выборок (значение параметра до лечения и после лечения) оценивали при помощи парного критерия Вилкоксона. Различия между исследуемыми группами по номинальным переменным определяли с помощью критерия χ^2, если общее количество наблюдений было не менее 50 и количество наблюдений каждого варианта значений не менее 5, и с помощью точного критерия Фишера, если число сравниваемых групп равнялось двум и не выполнялись условия применения

критерия χ^2 [10].

Первичная документация и материалы статистической обработки проверены и признаны достоверными.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на: 4-м Съезде терапевтов Сибири и Дальнего Востока (Новосибирск, 2014); 5-м Сибирском пульмонологическом форуме (Новосибирск, 2015); областной научно-практической конференции «Кардиологические аспекты заболеваний внутренних органов. Мультидисциплинарные подходы» (Новосибирск,2017); Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы пульмонологии у работающего населения – инновации и перспективы» (Новосибирск, 2017); Features of endothelial disfunction in patients with COPD in combination with arterial hypertension" (Stockholm, 2007); ERS Международном Конгрессе «Genetic Variability and Occupational Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Subjects Exposed to Different Environmental Factros» (Мюнхен, 2014); ERS Международном Конгрессе «Molecular and Cytologycal Features of Occupational Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Subjects Exposed to Different Environmental Factors» (Амстердам, 2015).

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии «Актуальные проблемы профилактики, диагностики и лечения внутренних болезней» ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск, 2017).

Диссертация выполнена в соответствии с темой научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России «Клинико-морфологические и молекулярно-биологические основы диагностики и лечения заболеваний внутренних органов и коморбидных состояний у взрослых и детей», номер государственной регистрации АААА-А15-115120910171-1.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены и используются в научной, педагогической и клинической работе ФГБУ «НИИТПМ», пульмонологического, кардиологического, регионального сосудистого отделения ГБУЗ НСО «ГКБ № 1», кардиологического отделения ГБУЗ НСО «ГКБ № 2», ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер», кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии, кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации и кафдры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Издано учебное пособие, рекомендовано Координационным советом по области образования «Здравоохранение и медицинские науки», г. Москва в качестве УМО: Хроническая обструктивная болезнь легких: учеб. пособие / соавт. Л. А. Шпагина, С. Н. Авдеев, О. С. Васильева, О. С. Котова, Л. А. Паначева. – Новосибирск : Сибмедиздат НГМУ, 2015. – 82 с. Изданое учебное пособие, рекомендовано Координационным советом по области образования «Здравоохранение и медицинские науки», г. Москва в качестве УМО: «Оценка нутритивного статуса и модифицирующая диетотерапия в клинике внутренних болезней»: учеб. пособие / соавт. Л. А. Шпагина, О. Н. Герасименко, В. А. Дробышев, Л. А. Паначева, С. В. Третьяков. – Новосибирск : Сибмедиздат НГМУ, 2016. – 76 с.

Получен патент на изобретение «Изучение способа прогнозирования развития коморбидной формы артериальной гипертензии хронической обструктивной болезни легких» (№ 2016139063, дата 04.10.2016).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 26 научных работ, в том числе 1 монография, 1 патент на изобретение и 18 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 526 страницах машинописного текста и состоит из введения, 8 глав, обсуждения результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстративного материала и приложений. Список литературы представлен 559 источниками, из которых 510 в зарубежных изданиях.

Личный вклад автора

Автором проведён анализ отечественной и зарубежной литературы по рассматриваемой проблеме, медицинской документации, определены цели и задачи исследования.

Автор принимал непосредственное участие в проведении научно-исследовательской работы на всех этапах: анализ литературы, разработка идеи и дизайна исследования, отбор больных для участия в исследовании в соответствии с критериями включения/исключения, формирование и рандомизация групп, курация и обследование пациентов, тестирование.

Автором лично проводился анализ медицинской документации, сформирована электронная база данных, проведена статистическая обработка результатов, оформлена документация для получения патента, по результатам исследования написаны статьи и тезисы. Полученные результаты внедрены в практику.

Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России на кафедре терапии, гематологии и трансфузиологии (зав. кафедрой, д. м. н., профессор Поспелова Т. И.).

Совместно проведены специальные исследования: в лаборатории генетических исследований клиники «Медицинский консультативный центр» ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (д. м. н., профессор Стуров В. Г.); на базе ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2»: в лаборатории молекулярной и цитогенетической диагностики, в отделении функциональной диагностики; в областном центре клинической диетологии.

Автор выражает искренние слова благодарности научным консультантам: доктору медицинских наук, профессору Оксане Николаевне Герасименко, доктору медицинских наук, профессору Татьяне Ивановне Поспеловой.

ГЛАВА 1 ФЕНОТИП ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ, КЛИНИЧЕСКИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Основы формирования коморбидности хронической обструктивной болезни легких и артериальной гипертензии

Хроническая обструктивная болезнь легких и АГ – наиболее частое сочетание хронических неинфекционных заболеваний легких и сердечно‑сосудистой системы [174; 261]. Распространенность АГ в популяции больных ХОБЛ оценивается в (43–52) % [173; 340] и зависит от возраста больных: 24,5 % в возрастной группе 45–49 лет, 62,4 % – старше 80 лет. При ретроспективном исследовании когорт Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC) и Cardiovascular Health Study (CHS), включающих 20 296 лиц старше 45 лет, выявлено, что шансы развития АГ у больных ХОБЛ выше, чем у лиц без ХОБЛ [408]. По данным Chen W. et al., отношение шансов развития АГ у больных ХОБЛ и у лиц с нормальной функцией легких 1,33 (95 % ДИ 1,13–1,56) [444].

Основы развития коморбидности ХОБЛ и АГ окончательно не ясны и большинство авторов считает, что она формируется на основе общих механизмов, «запускаемых» взаимосвязанными процессами системного характера: системным воспалением, оксидативным стрессом, эндотелиальной дисфункцией, гиперактивацией нейрогормональных систем САС и РААС [11; 50; 363; 516]. Клеточно-молекулярные реакции, составляющие указанные механизмы, могут формировать различные заболевания [516]. Взаимное влияние двух заболеваний формирует качественно новое состояние, отличающееся от изолированного течения только ХОБЛ или только АГ [256; 467]. Особенности эндотипа

заболевания в условиях коморбидности обуславливают особенности клинико‑функциональных характеристик фенотипа [449].

В числе общих для ХОБЛ и АГ процессов развития наиболее интенсивно изучается системное воспаление, при этом основу появления ХОБЛ составляет локальное персистирующее воспаление в ответ на действие повреждающих частиц и газов, с которым тесно связаны дисбаланс систем протеазы/антипротеазы и оксиданты/антиоксиданты, старение, ускорение апоптоза и дефект системы репарации альвеолоцитов, эндотелиальная дисфункция сосудов малого круга кровообращения [191; 244]. Одновременно основой АГ является также персистирующее воспаление низкой активности, локализованное в сосудистой стенке и почках [287]. Клеточно-молекулярные реакции формируют структурные нарушения легких в виде ремоделирования: бронхиол – с развитием ограничения воздушного потока, паренхимы легкого – с развитием эмфиземы, сосудов системы легочной артерии – с развитием легочной гипертензии [153].

Воспаление при ХОБЛ представляет собой, в первую очередь, распознавание паттерн-распознающими рецепторами (PRR), расположенными на поверхности альвеолярных макрофагов, дендритных клеток, эпителиальных клеток, молекулярных паттернов [191]. Токсичные компоненты могут активировать PRR как напрямую, так и повреждая клетки дыхательных путей с выбросом молекулярного паттерна, ассоциированного с повреждением DAMP (HMGB 1, HSP, внеклеточная АТФ и др.) [418]. Активация PRR макрофага приводит к выбросу IL 1β, для активации которого из про-IL 1β в цитоплазме клетки необходимо формирование NLRP 3 инфламмосомы – цитоплазматической белковой структуры, состоящей из каспазы 1, белка ASC, NOD-подобного рецептора (NLR) про-IL 1β, проIL18 [519]. Выброс IL 1β активирует другие макрофаги, которые секретируют провоспалительные цитокины и хемокины (ФНО α, IL 8, эотаксин,IL 5, GM-CSF, MCP 1, RANTES, MIP-1β), эндотелиальные клетки, которые экспрессируют на своей мембране молекулы адгезии (VCAM-1, ICAM-1) [306], привлекающие в дыхательные пути нейтрофилы, эозинофилы,

Т-лимфоциты CD 8+, NK-клетки и обеспечивающие их активацию и выживание [151; 233; 483]. В результате происходит дальнейшее повреждение легочной ткани, так как уровень и активность протеиназ превышает возможность антипротеиназ контролировать их эффект [191]. Повреждению подвергается эластический каркас легких, что создает условия для деструкции межальвеолярных септ и развивается эмфизема, особенно в условиях легочной гиперинфляции [284; 435].

Компоненты специфического иммунного ответа также участвуют в воспалении при ХОБЛ : количество цитотоксических эффекторных Т-лимфоцитов адаптивного иммунного ответа – CD8+ Т-лимфоцитов, которым презентируют антиген MHC-I дендритные клетки, увеличено в стенках бронхиол и межальвеолярных септах [163; 339]. Привлечение данных клеток в ткань легких осуществляется, преимущественно, за счет хемокина CXCL10, количество которого повышено в дыхательных путях больных ХОБЛ, по сравнению со здоровыми лицами; одновременно CD8+Т-лимфоциты активно экспрессируют его рецептор CXCR3 [274; 370; 529]. Обсуждается также наличие аутоиммунного компонента в патогенезе ХОБЛ, учитывая наличие новообразованных лимфоидных фолликулов в ткани легких и персистирующий характер воспаления [86; 107]. Важным феноменом при ХОБЛ является формирование резистентности воспаления к глюкокортикостероидам [143], одной из причин которой является дефицит деацетилазы гистонов 2 типа (HDAC2), за счет рекрутинга которой ГКС инактивируют транскрипцию генов провоспалительных цитокинов [353].

Другим компонентом аномальной воспалительной реакции, приводящей к развитию ХОБЛ, является аберрантное эпителиально-мезенхимальное взаимодействие [294]. Повышенная секреция эпителиальными клетками IL 1α приводит к изменению функции легочных фибробластов, в которых увеличивается экспрессия генов провоспалительных цитокинов и хемоаттрактантов (CXCL8, белки теплового шока HSP70) и снижается – структурных белков экстрацеллюлярного матрикса, что приводит к ремоделированию паренхимы легких и стенок бронхиол [102; 141; 181]. Одновременно наблюдается нарушение системы репарации тканей в виде

снижения активности пролиферативных и репаративных процессов, уровня VEGF и его рецептора VEGF R2, а также другого фактора роста – HGF, что в итоге способствует развитию эмфиземы [478].

Персистирующий характер воспаления и дисрегуляция репаративных процессов при ХОБЛ приводят также к избыточному образованию фиброзной ткани и гипертрофии гладкомышечных клеток в стенке бронхиол, вследствие избыточного образования измененного межклеточного матрикса, обусловленого действием цитокинов семейства TGF β (TGF β, CTGF, PDGF,EGF, FGF, VEGF, HGF) [90; 489].

У больных АГ и в эксперименте наблюдали повышение активности фактора транскрипции NF-κB, который контролирует экспрессию генов ключевых провоспалительных цитокинов – СРБ [135], VCAM 1 и ICAM 1[165; 194], хемотаксических факторов MCP 1 [442; 141] и RANTES [451], IL-6, TNF-α IL-1β, IL-18 [287; 303; 319; 540; 557].

Воспаление в сосудистой стенке больных АГ ассоциировано с активацией макрофагов, выбросом IL 1β (и дальнейшей секрецией клетками IL 6, IL 17a,TNF α) и IL 18 (и дальнейшей секрецией клетками IFN γ, IL 2, IL 12), которые поляризуют иммунный ответ по Th1 и Th17 типу [318; 518]. IL1 β, TNF-α вызывают экспрессию клетками эндотелия молекул адгезии – VCAM 1 и ICAM 1, которые обеспечивают проникновение лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов из крови в сосудистую стенку [68].

Для пролиферации и миграции гладкомышечных клеток, как и для инфильтрации стенки сосуда воспалительными клетками необходимо изменение свойств межклеточного матрикса, что обеспечивается за счет разрушения компонентов соединительной ткани протеолитическими ферментами, в первую очередь, матриксной металлопротеиназой 2 [139]. Экспрессию ММР 2 у больных АГ увеличивают механические стимулы (растяжение стенки артерии при повышении АД [352], активные формы кислорода/азота [509], ангиотензин 2 через АТ1 рецептор[145], факторы роста (EGF, PDGF), IL lβ [352].

Один из ключевых механизмов формирования АГ – гиперактивация РААС, при которой в тканях и системной циркуляции повышается уровень ее основного эффекторного белка – ангиотензина 2. Ангиотензин 2 вызывает стойкую вазоконстрикцию и задержку натрия и воды [283]. Эффекты ангиотензина 2 реализуются при его взаимодействии с другими регуляторными компонентами, прежде всего – с симпатоадреналовой системой (САС). Активация АТ1 рецепторов сосудодвигательного центра головного мозга повышает активность САС и в итоге приводит к развитию АГ [156; 364; 455; 500].

Артериальная гипертензия является одним из наиболее важных факторов риска атеросклероза и связанных с ним сердечно-сосудистых заболеваний; патогенетической основой этой ассоциации являются изменения сосудистой стенки и локальное воспаление [267; 437].

Связанные с АГ воспаление сосудов низкой активности и продукция активных форм кислорода приводят к изменению функциональных свойств макрофагов и эндотелиоцитов [344], ускоряют процесс окисления липопротеидов [399; 534].

Значимость системного воспаления для развития коморбидного состояния АГ и ХОБЛ доказана в достаточной мере, однако точный биомеханизм все еще неизвестен [537]. Регуляторные молекулы и медиаторы воспаления, образующиеся локально в ткани легкого при ХОБЛ, попадают в системный кровоток (так называемый феномен уклонения) и действуют на все органы и ткани, а в первую очередь – на периферические сосуды и почки [8; 286]. Повышенная концентрация провоспалительных факторов крови характерна, прежде всего, для фенотипа ХОБЛ с частыми обострениями [398; 490], для которого свойственно развитие коморбидных состояний, в том числе АГ [166; 350]. Изучение системного воспаления при коморбидности ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваний показало высокий уровень в системной циркуляции провоспалительных факторов – лейкоцитов, фибриногена, SPD, IL 6 IL 8 [13; 174; 286]. Некоторые из этих факторов могут усиливать локальное воспаление в области атеросклеротической бляшки, что увеличивает вероятность

ее трансформации из стабильной в легко ранимую, с риском разрыва и тромбообразования [516; 521]. Кроме того, воспаление увеличивает сердечно-сосудистый риск, наращивая тромбогенный потенциал крови [91]. Гипоксемия, развивающаяся у больных ХОБЛ на поздней стадии, повреждает эндотелий и увеличивает тяжесть ремоделирования сосудов [16]. Вероятна и обратная закономерность – регуляторные молекулы системного воспаления низкой активности, обусловленного АГ (факторы хемотаксиса макрофагов MCP 1 и RANTES, IL1β,IL-18, TNF α, IL-6 и др.), усиливают и поддерживают персистирующее воспаление, в том числе активность макрофагов, Th1 и Th17 клеток, в легочной паренхиме и бронхиолах, способствуя прогрессированию ХОБЛ [71; 141; 442; 518].

Оксидативный стресс – это дисбаланс между оксидантами, способными взаимодействовать практически с любыми молекулами в организме, и факторами антиоксидантной защиты – ферментами и веществами небелковой природы, нейтрализующими оксиданты [164; 318; 479]. Активные формы кислорода регулируют процессы дифференцировки, пролиферации, апоптоза, миграции, секреции, активации факторов транскрипции и экспрессии генов [427]. В процессе оксидативного стресса повреждается также ДНК клеток [51].

Основными факторами антиоксидантной защиты являются ферменты: супероксиддисмутаза, катализирующий восстановление супероксидрадикала до перекиси водорода; каталаза – обеспечивает распад перекиси водорода на молекулярный кислород и воду; цитохром Р450; глутатион трансфераза; глутатион пероксидаза; глутатион редуктаза, а также неферментативные соединения, содержащие SH-группу (цистеин, гомоцистеин, γ-глутамилцистеин, глутатион) [236; 254; 378].

Активные формы кислорода изменяют состояние ионных каналов гладкомышечных клеток, открывая кальциевые каналы и увеличивая ток кальция в клетку, результатом чего будет повышение тонуса сосуда [121]. Такой продукт свободнорадикального окисления липидов как 8-изо-PGF2α является сильным

вазоконстриктором, стимулирует синтез коллагена фибробластами и гипертрофию гладкомышечных клеток [377].

Эндотелиальная дисфункция – один из основных биомеханизмов развития и поддержания АГ [229] и одновременно присутствует при ХОБЛ [129]. Дисфункция эндотелия тесно связана с оксидативным стрессом и воспалением [402; 481]. Провоспалительные цитокины и медиаторы воспаления, как и активные формы кислорода, изменяют функцию эндотелиоцита [304]. Следовательно, «уклонившиеся» из ткани легких компоненты воспалительной реакции и активные формы кислорода будут усиливать и модифицировать эндотелиальную дисфункцию, которая является частью биомеханизма формирования АГ [515].

Основное биологически активное соединение, синтезируемое эндотелиальными клетками – оксид азота, который является наиболее активным из известных вазодилататоров [365; 367; 541]. Он диффундирует к гладкомышечным клеткам, в цитоплазме которых активирует растворимую гуанилатциклазу, продуцирующую цГМФ, являющийся основным внутриклеточным медиатором для оксида азота, индуцирует изменение активности кальциевых, калиевых каналов и в результате вызывает расслабление гладкомышечной клетки [366].

Эндотелий в развитии ХОБЛ – это обеспечение миграции иммунокомпетентных клеток в ткань легких за счет экспрессии молекул адгезии, секреция ряда провоспалительных и профиброзных факторов и формирование сосудистого компонента – легочной гипертензии [68; 528].

Для ХОБЛ характерны гиперагрегация и гиперкоагуляция, которые усиливаются при обострении заболевания [37; 48]. Кроме эндотелиальной дисфункции, причиной избыточного тромбообразования при ХОБЛ может быть гиперактивация тромбоцитов вследствие активации провоспалительными цитокинами [297; 431].

Клеточно-молекулярные основы развития ЛГ при ХОБЛ – ремоделирование в результате воспаления и оксидативного стресса и эндотелиальная дисфункция сосудов малого круга кровообращения [31]. Ремоделированный сосуд имеет

большую толщину и жесткость стенки, что нарушает ее эластичность и способность своевременно изменять кровенаполнение органа адекватно потребностям ткани. Повышение тонуса сосудов, снижение общей поперечной площади сосудистого русла, тромбозы сосудов приводят к увеличению давления в легочной артерии и перегрузке правых отделов сердца [293]. Морфологические изменения, выявляемые в сосудах системы легочной артерии при тяжелой ХОБЛ, коррелируют с тяжестью изменений бронхиол и легочной паренхимы и схожи с изменениями, которые наблюдают при первичной ЛАГ [414].

На поздних стадиях развития ХОБЛ сосудистый компонент усиливает гипоксемия, которая повышает тонус и вызывает пролиферацию гладкомышечных клеток, стимулирует пролиферацию фибробластов сосудистой стенки за счет как прямого действия, так и за счет стимуляции секреции митогенов эндотелиальными клетками и фибробластами [405].

Существует альтернативное представление о механизме формирования коморбидности при ХОБЛ, согласно которому «центрального» очага воспаления нет, исходно формируется системный воспалительный процесс с полиорганным поражением. Тогда и ХОБЛ, и ее коморбидные состояния, включая АГ, являются равноправными составляющими единого системного патологического процесса [246].

Хроническая обструктивная болезнь легких и АГ – это мультигенные заболевания, то есть их развитие, прогрессирование, появление осложнений и ответ на терапию – это результат действия внешних факторов на генетически предрасположенный организм [15; 112]. Генетическую предрасположенность к хроническим неинфекционным заболеваниям определяют однонуклеотидные полиморфизмы, полиморфизмы тандемных повторов, вариации числа копий, инсерции/делеции, то есть не грубые поломки ДНК, а небольшие изменения, модифицирующие функцию генов и/или свойства белков, значимых для патологических процессов, формирующих патогенез заболевания [15; 112]. Известно более 150 генов-кандидатов для АГ [324] и более 190 для ХОБЛ [123].

Большое влияние на развитие и прогноз ассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний и ХОБЛ имеют полиморфизмы генов в связи с формированием широкого спектра патологии: инфекционной, аутоиммунной, онкологической [99; 259; 498].

1.2 Коморбидность хронической обструктивной болезни легких с артериальной гипертензией как основание для фенотипирования

Коморбидность – важная характеристика ХОБЛ, от которой во многом зависят исходы болезни: прогрессирование симптомов и вентиляционных нарушений, частота обострений, частота и продолжительность госпитализаций, качество жизни больного, ответ на терапию и риск смерти [34; 46; 172; 248; 512]. При увеличении числа коморбидных заболеваний отмечается кумулятивное их влияние на смертность больных ХОБЛ [174].

ХОБЛ – гетерогенное заболевание, компоненты которого присутствуют у разных больных в разных сочетаниях и выражены в неодинаковой степени, формируя различные фенотипы заболевания [160]. Последний определяется как любой признак, ассоциированный со значимыми исходами заболевания – прогрессированием ограничения воздушного потока, развитием гипоксемии, легочной гипертензией, ухудшением качества жизни, смертностью или ответом на терапию, на основании которого можно выделить однородную группу в популяции больных ХОБЛ [526]. Основная цель фенотипирования ХОБЛ – определение индивидуальной терапевтической стратегии для больного и улучшение исходов лечения [3; 21; 82]. Лучше всего изучены и используются в пульмонологической практике следующие фенотипы ХОБЛ: группы ABCD [GOLD, 2017], эозинофильное воспаление (37%–38 % больных ХОБЛ) [234], частые обострения (23,6 % – 33,8 %) [203; 358], астма-ХОБЛ [203; 272; 358; 505; 527], ХОБЛ с тяжелой легочной гипертензией (1,1 % – 3,7 %) случаев [150; 188], профессиональная ХОБЛ [44; 374]. Основой развития фенотипов являются различия клеточно-молекулярных биомеханизмов патологии – эндотипы [160;

526]. Если наличие коморбидного состояния изменяет клеточно-молекулярные механизмы, составляющие основу ХОБЛ, влияет на основные значимые исходы болезни, а также определяет выбор терапии, то в условиях коморбидности формируются уникальные эндотип и фенотип ХОБЛ.

В основе взаимосвязи коморбидных состояний могут лежать общие факторы риска [11; 82]. Наблюдаемые при ХОБЛ коморбидные состояния – это сердечно-сосудистые заболевания, метаболические нарушения, остеопороз, тревожно-депрессивные расстройства, когнитивная дисфункция, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, бронхоэктатическая болезнь, легочный фиброз, рак легкого [363].

Многие авторы отмечают, что коморбидные состояния ассоциированы с определенным фенотипом ХОБЛ: ожирение, синдром обструктивного апноэ во время сна, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания чаще наблюдали у больных бронхитическим, остеопороз – у больных эмфизематозным фенотипами ХОБЛ [350]. В целом, коморбидные состояния больше характерны для фенотипа ХОБЛ с частыми обострениями и высокой активностью системного воспаления [166; 350].

Рекомендации GOLD подчеркивают влияние коморбидности на качество жизни и наиболее важные исходы больных ХОБЛ, на основании чего включают оценку коморбидности в число обязательно учитываемых при ведении ХОБЛ параметров [261].

Наиболее часто ХОБЛ сочетается с сердечно-сосудистыми заболеваниями, и многие авторы считают ограничение воздушного потока, также, как и АГ, фактором риска сердечно-сосудистых событий [157; 444]. Тяжелая и крайне тяжелая ХОБЛ увеличивает риск сердечно-сосудистых событий в 2,4 раза, ОШ = 2,4 (95 % ДИ 1,9–3,0) [408], ОШ = 2,46 (95 % ДИ 2,02–3,00) [444]. ХОБЛ снижает пятилетнюю выживаемость больных, перенесших инфаркт миокарда, которая составляет 46 %, 95 % ДИ (41–52) % при наличии ХОБЛ, против 68 %, 95 % ДИ (66–70) % у больных без ХОБЛ, ОР = 1,30 (95 % ДИ 1,10–1,54) с

поправкой на стандартные факторы риска [157]. У больных ХОБЛ выше риск внезапной сердечной смерти ОР = 1,34 (95 % ДИ 1,06–1,70) [158].

При ХОБЛ в сочетании с АГ наблюдается высокая частота гипертрофии правого желудочка (у 86,4 % больных, что в 1,6 раза выше чем при изолированном течении ХОБЛ [49], большие значения центрального АД и выраженность ремоделирования сердца и сосудов [8; 16; 17; 29].

1.3 Клинические и функциональные предикторы значимых исходов хронической обструктивной болезни легких и артериальной гипертензии

Диагностическим критерием ХОБЛ является постбронходилататорное значение ОФВ1/ФЖЕЛ меньше, чем 0,7 [263]. Основанием для поиска диагностических критериев ХОБЛ, альтернативных отношению ОФВ1/ФЖЕЛ, явился известный риск гипердиагностики ХОБЛ у пожилых и гиподиагностики – у лиц моложе 45 лет при его использовании [252]. Однако, хотя показатель нижней границы нормы и коррелирует с тяжестью одышки, но он все еще недостаточно валидирован, особенно у некурящих больных ХОБЛ, и зависит от выбранных референсных значений; его применение может приводить к гиподиагностике заболевания [267] и на этих основаниях экспертами GOLD методика пока не рекомендована к использованию в исследованиях и клинической практике.

Тяжесть состояния и прогноз больных ХОБЛ определяют: выраженность симптомов и показатели качества жизни, частота обострений, тяжесть вентиляционных нарушений, легочная гипертензия, системные проявления, коморбидность [28; 47; 373; 491]. Так как основные симптомы ХОБЛ представляют собой субъективные ощущения, то и методы оценки их тяжести основаны на анкетировании больных. Для оценки одышки используют шкалу modified Medical Research Council (mMRC); анкета CAT учитывает выраженность одышки, ограничение физической нагрузки, кашель, продукцию мокроты, нарушение сна, слабость, ощущение сдавления в грудной клетке; вопросник

SGRQ определяет влияние болезни на качество жизни пациентов с бронхообструктивными заболеваниями [321].

Факторами, ассоциированными с тяжелой одышкой (mMRC ≥ 2) выступают: возраст, ОФВ1, частые обострения, ожирение, коморбидные состояния, хроническая гипоксемия [488]. Одышка при физической нагрузке в значительной степени определяет качество жизни больного ХОБЛ [506], снижает уровень физической активности [2013] и нарушает качество сна [251].

Переносимость физической нагрузки может быть оценена при помощи теста шестиминутной ходьбы (ТШХ), низкие значения которого у больных ХОБЛ являются предикторами смерти, обострений, потребности в госпитализации [71; 263; 316; 499].

Продолжаются поиски наиболее ранних симптомов обострения: было показано снижение сатурации кислорода на 1–1,24 стандартных отклонения за два дня до развития явных симптомов обострения [73; 127; 490], снижение накануне обострения средней ПСВ на 8,6 л/мн, ОФВ1 на (24–100) мл [73]. Предложено несколько лабораторных биомаркеров, отличающих обострение от стабильного течения ХОБЛ [127; 155]. Согласно современным представлениям о течении ХОБЛ, обострение является неблагоприятным событием, которое ассоциировано с прогрессированием вентиляционных нарушений и ухудшением качества жизни пациента [215; 249; 263; 358; 383; 425], часто требует госпитализации и повышает риск смерти [358; 425; 486]. Celli B.R. и соавт. (2008) [220] установили, что при течении заболевания без обострений снижение ОФВ 1 в течение года составляет 55,6 мл, при частоте обострений до 1 в год – 59,1 мл в год, при частоте обострений более 1 в год – 64,2 мл/год. Частые обострения ассоциированы со снижением толерантности к физической нагрузке [249] и развитием дыхательной недостаточности [183].

Частые обострения ассоциированы со снижением качества жизни больных и увеличением тяжести симптомов ХОБЛ в стабильный период [35; 202; 250; 535]. Кроме того, при ХОБЛ с частыми обострениями выше распространенность

коморбидности [166], а во время обострения увеличивается риск декомпенсации коморбидного состояния [114].

Таким образом, обострение – важнейшая составляющая фенотипа ХОБЛ. Учитывая прогностическую значимость, частота обострений ХОБЛ в настоящее время рассматривается как одна из наиболее значимых конечных точек в клинических исследованиях [206; 255].

Тяжесть ограничения воздушного потока оценивают по значению ОФВ1, которое плохо коррелирует с выраженностью симптомов ХОБЛ и качеством жизни пациента [198; 263], но ассоциирована с обострениями [206; 216; 301], активностью системного воспаления и смертностью [471]. Для диагностики легочной гиперинфляции и эмфиземы оценивают легочные объемы (общую емкость легких, функциональную остаточную емкость легких, остаточный объем легких и др.) методом бодиплетизмографии, основанном на законе Бойля, согласно которому объем определенного количества газа при постоянной температуре изменяется обратно пропорционально давлению [459]. Количественное измерение эмфиземы доступно также при компьютерной томографии [177].

Третий компонент ХОБЛ – это ремоделирование сосудов системы легочной артерии, которое с течением времени приводит к увеличению легочного сосудистого сопротивления и развитию легочной гипертензии [7; 117; 546].

Легочной гипертензией (ЛГ) считают повышение среднего давления в легочной артерии в состоянии покоя более 25 мм рт. ст. [266]. Для больных ХОБЛ критерий тяжелой ЛГ составляет 35 мм рт. ст. и более и/или сердечный индекс правого желудочка < 2 л/мин/м^2 [266]. По классификации ВОЗ легочная гипертензия у больных ХОБЛ относится к III классу – ЛГ вследствие заболеваний легких и/или гипоксемии [530].

Легочная гипертензия присутствует приблизительно у 18 % больных ХОБЛ, присоединение ее усугубляет нарушение газообмена, усиливает одышку и снижает переносимость физической нагрузки [9]. Распространенность тяжелой ЛГ при ХОБЛ может составлять 48,5 % [7]. Пятилетняя выживаемость больных тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ с легочной гипертензией составляет 37 %, без

ЛГ – 63 % [409]. Легочная гипертензия приводит к дисфункции и ремоделированию правого желудочка [417].

Разработан ряд индексов, объединяющих для оценки тяжести ХОБЛ несколько параметров: DOSE включает тяжесть одышки по mMRC, тяжесть ограничения воздушного потока по ОФВ1, статус курения и частоту обострений [196; 508]; BODE – индекс массы тела, ОФВ1, тяжесть одышки (mMRC), толератность к физической нагрузке (ТШХ); ADO – возраст, тяжесть одышки (mMRC), ОФВ1, и ассоциирован с риском смерти в течение 3 лет [327].

Интегральная оценка ХОБЛ, разработанная GOLD 2017 (классификация ABCD), включает одновременно оценку симптомов по mMRC или CAT и историю обострений (риск последующих обострений). Каждая группа требует разного подхода к фармакотерапии. ОФВ1 учитывается отдельно и не влияет на выбор терапии.

В связи с тем, что АГ вызывает необратимое повреждение и органов мишеней, увеличивая риск сосудистых осложнений [322], одной из основных задач у больного с АГ является оценка сердечно-сосудистого риска и степени поражения органов-мишеней [11; 50]. Помимо стандартных факторов риска кардиоваскулярной заболеваемости и смертности, маркерами высокого риска являются факторы воспаления [388], жесткость сосудов [243; 355], центральное АД [407], состояние микроциркуляции и др. [355].

Многочисленными исследованиями установлено взаимное отягощение, ускоренное прогрессирование дыхательной, коронарной и сердечной недостаточности, развитие системных осложнений, включающих нутритивные нарушения, у больных с сочетанием бронхолегочных и сердечно-сосудистых заболеваний [30].

Дефицит массы тела встречается у (10–20) % больных ХОБЛ и ассоциирован с увеличением интенсивности феномена «воздушной ловушки» и сниженной диффузионной способностью легких [168]. Кроме того, больные ХОБЛ с дефицитом массы тела демонстрируют низкую переносимость физических нагрузок и имеют выше риск смерти, чем больные с нормальным

весом [168]. Нутритивные нарушения при ХОБЛ обратимы, и восстановление нормальной массы тела ассоциировано со снижением риска смерти у пациентов с тяжелой ХОБЛ. Нутритивная поддержка может значимо увеличить вес у тех больных ХОБЛ, у которых исходно наблюдали дефицит массы тела, а ее эффективность возрастает при сочетании с физическими тренировками [372].

Для больных ХОБЛ характерно нарушение состава тела: распространенность низкой безжировой массы (менее 15 кг/м^2 у женщин и 16 кг/м^2 у мужчин) составляет (11–28) % . Эффекты ожирения на исходы ХОБЛ неоднозначны, так как при тяжелом ограничении воздушного потока смертность меньше у больных ХОБЛ и ожирением [221]. У больных легкой и среднетяжелой ХОБЛ, наоборот, ожирение увеличивает риск смерти [168]. Избыток жировой ткани увеличивает системное воспаление и сердечно-сосудистый риск у больных ХОБЛ [71; 544].

Согласно рекомендаций Европейского общества кардиологов (2012), риск сердечно-сосудистых событий зависит как от ИМТ, так и от типа ожирения [142].

Имеются данные, что для пациентов с ХОБЛ характерна умеренная дислипидемия, реализуемая в увеличении в крови уровней проатерогенных липопротеидов, прежде всего, холестерина липопротеидов низкой плотности [295]. В условиях персистирующей воспалительной реакции и избытка жировой ткани, у пациентов выявляется снижение ХС ЛПВП, который транспортирует холестерин из стенки эндотелия для экскреции из организма.

Дисфункция жировой ткани играет определяющую роль в развитии инсулинорезистентности, которая, в свою очередь, через активацию реабсорбции натрия и задержки воды, способствует вазоконстрикции и активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы – РААС. Ангиотензин II, как компонент РААС, стимулируют пролиферацию, апоптоз клеток, образование активных форм кислорода, воспаление, фиброгенез и структурное ремоделирование тканей.

По мнению ряда авторов, таких как, Ступницкая А. Я. (2013); Овчаренко С. И., Галецкайте Я. К. (2014); Ромашов Б. Б., Чернов А. В.,

Поляков Н. В. (2015); Akpınar E. E., Akpınar S., Ertek S. (2012); Park S. K., Larson J. L. (2014), у (2–16) % больных ХОБЛ выявляется сочетание с инсулинорезистентностью

Вследствие высокой гормональной активности, висцеральная жировая ткань участвует в формировании эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса, оказывает неблагоприятное воздействие на сердечно-сосудистую систему, за счет адипокинового влияния активирует процессы инсулинорезистентности, тромбообразования и атерогенеза.

Для пациентов с ХОБЛ характерным является увеличение уровня ФНО-α, активизирующего липолиз и способствующего уменьшению жировой ткани, имея корреляционную взаимосвязь с тяжестью течения ХОБЛ и степенью снижения безжировой массы тела.

Адипоцитокины расцениваются в числе маркёров риска развития заболеваний, ассоциированных с избытком жировой массы тела. В исследованиях последних лет установлена прямая корреляционная взаимозависимость между уровнями адипонектина и чувствительностью тканей к инсулину, тогда как развитию инсулинорезистентности способствуют повышение уровня резистина и лептина.

Лептин, участвующий в регуляции ряда гормональных процессов, секретируемый клетками жировой ткани, поперечнополосатой скелетной и гладкомышечной мускулатурой желудка играет важную роль в развитии метаболических нарушений при ХОБЛ и АГ.

Риск тромбообразования при гиперлептинемии увеличивается вследствие стимуляции агрегации тромбоцитов, повышения уровней фибриногена и фактора Виллебранда. Кроме того установлено, что избыток лептина в крови уменьшает NO-зависимую вазодилатацию.

Гиперлептинемия способствует усилению функционирования симпатической нервной системы, которая усиливает реализации эффекты РААС и гиперсекреции ренина.

Следует отметить, что при ХОБЛ количество лептина в крови пациентов снижено, в связи с гиперактивностью симпато-адреналовой системы, наличием гиперкапнии, высокой концентрацией провоспалительных цитокинов.

В настоящее время резистин расценивается как маркер ожирения, системного воспаления, атеросклероза, инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа.

Противоположно направленные эффекты формируются под влиянием адипонектина, который обладает противовоспалительными, антиатерогенными, антипролиферативными свойствами, повышает чувствительность тканей к инсулину.

Секреция адипонектина уменьшается при воздействии провоспалительных цитокинов – ФНО-α и ИЛ-6, ИЛ-18. На фоне избытка жировой массы тела выявляется дисбаланс в адипоцитокиновом статусе, что усугубляет нутритивные нарушения у пациентов с кардиоваскулярной и бронхолегочной патологией.

1.4 Молекулярные предикторы значимых исходов хронической обструктивной болезни легких и артериальной гипертензии

Многие молекулы, участвующие в воспалении, оксидативном стрессе, компоненты эндотелиальной дисфункции, белки острой фазы могут быть предикторами, и,соответственно, биомаркерами значимых исходов ХОБЛ и АГ [116].

Концентрации MCP1, MIP-1β, ФНО-α, IL-1β в мокроте и БАЛ больных ХОБЛ коррелируют с тяжестью ограничения воздушного потока [480; 493], концентрация ММР 9 в плазме коррелирует с ОФВ1, ММР1 – с обратимостью бронхообструкции и индексом эмфиземы [435]; ММР 3, 7, 8, 9, 10 и 12 – ассоциированы с признаками поражения мелких дыхательных путей, ММР 3, 7, 9, 10 – с индексом эмфиземы [436]; высокий уровень ММР 9, нейтрофильной эластазы в мокроте – с большим снижением ОФВ1 в течение 2 лет [76]. Рядом

работ установлены корреляции в мокроте концентрации ФНО-α и нейтрофильной эластазы с тяжестью обострения ХОБЛ [149; 309]. IL-1β индуцированной мокроты представляет собой предиктор нейтрофильного обострения бактериальной этиологии [67]; повышение концентрации СРБ сыворотки – маркер обострения ХОБЛ [155; 482] и формирования фенотипа ХОБЛ с тяжелой легочной гипертензией [8]. Маркерами обострений ХОБЛ являются также: эотаксин [69], IL-6, TNFR1, TNFR2, сывороточный амилоид А, CXCL10, CXCL11, IFNγ, IL-5, CCL17 [67], SP-D [475]. Концентрация СРБ сыворотки крови коррелирует с ОФВ1 [6; 471]. По данным исследования ECLIPSE, одновременное повышение лейкоцитов крови, СРБ, IL 6, IL 8, фибриногена и ФНО-α представляет собой предиктор высокого риска смерти и обострений ХОБЛ [391]. Повышение сывороточных концентраций IL 6 и IL 8‑маркер коморбидности ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваний [13]. При коморбидности ХОБЛ и АГ выявлены достоверно большие, чем в случае изолированной ХОБЛ, уровни фибриногена плазмы [174].

Воспалительные факторы, участвующие в патогенезе АГ, ассоциированы с уровнем повышения АД (MCP1) [325], толщиной интима-медиа, скоростью распространения пульсовой волны и другими признаками повышения жесткости артерий (VCAM1, MCP1) [194; 230; 502], гипертрофией левого желудочка (VCAM 1, кардиотрофин 1) [96; 194; 230], развитием ХСН (MCP1, ФНО-α) [303; 399; 534], острым коронарным синдромом (VCAM 1, MCP1, MIF, СРБ) [345; 388; 399; 534; 537], острым нарушением мозгового кровообращения (VCAM1, MCP1) [165; 194; 230; 399; 534], сердечно-сосудистой смертью (MCP 1, ФНО α, IL 1β, MMP 9) [234; 267; 399; 534].

Маркеры оксидативного стресса ассоциированы со следующими значимыми исходами ХОБЛ: концентрация 8-изо-PGF2α в сыворотке отрицательно коррелирует с ОФВ1 [238], а уровень 8‑изо‑PGF2α в конденсате выдыхаемого воздуха больных – со значением BODE, КТ индексом эмфиземы,

статическими и динамическими легочными объемами, переносимостью физических нагрузок [211].

Ассоциации оксидативного статуса и основных значимых исходов АГ установлены в следующих вариациях: концентрация 8-изо-PGF2α положительно коррелирует со значениями САД и ДАД [434; 121]; уровень 8 OHdG в сыворотке и моче – с массой миокарда левого желудочка, независимо от других факторов риска [288; 51]; концентрация миелопероксидазы – с повышенным сердечно-сосудистым риском, в том числе с ИБС и атеросклерозом [397; 401; 473].

1.5 Особенности лечения хронической обструктивной болезни легких, коморбидной с артериальной гипертензией

Фенотипирование ХОБЛ позволяет прогнозировать ответ на терапию и, следовательно, назначить те препараты, которые будут эффективны с наибольшей вероятностью и избежать нежелательных явлений [526]. Соответственно известным особенностям фенотипа, выбор терапии у больных ХОБЛ в сочетании с АГ должен учитывать возможное неблагоприятное воздействие на сердечно-сосудистую систему бронхолитиков и противовоспалительных средств, возможные бронхоконстрикторые эффекты антигипертензивных препаратов и одновременно возможные плейотропные эффекты и тех и других [263].

Лечение ХОБЛ должно быть комплексным и включать отказ от курения, реабилитацию, вакцинацию противогриппозной и антипневмококковой вакциной, фармакотерапию [39; 263]. Первоначальное решение об объеме базисной фармакотерапии и выборе определенного лекарственного препарата принимается на основании системы стратификации ABCD с учетом маркеров эффективности того или иного класса препаратов [2]. В дальнейшем оценивают ответ на терапию и при необходимости проводят ее коррекцию [61]. Основная цель лечения ХОБЛ – уменьшение симптомов и снижение риска обострений как основного механизма прогрессирования заболевания [263].

Фармакотерапия стабильной ХОБЛ включает бронхолитики (ДДБА и ДДАХЭ) и противовоспалительные препараты (ИГКС, ингибиторы ФДЭ-4) [263; 376]. Улучшение проходимости и снижение резистентности дыхательных путей позволяет уменьшить легочную гиперинфляцию, увеличить время вдоха, снизить продукцию мокроты и, следовательно, уменьшить одышку и увеличить толерантность к физической нагрузке [1; 19; 27; 299]. ДДБА не влияют на смертность и скорость прогрессирования бронхообструкции, ДДАХЭ тиотропий показал снижение смертности больных ХОБЛ в сравнении с плацебо, ОР = 0,76 (95 % ДИ 0,67–0,86) [131]. ДДБА оказывают бронхолитическое действие за счет активации бронходилатирующего эффекта симпатического отдела нервной системы, ДДАХЭ за счет блокады парасимпатического бронхоконстрикторного эффекта, опосредуемого через М3 рецепторы, в результате комбинация ДДБА и ДДАХЭ эффективнее каждого из компонентов [524]. Так, терапия олодотерол/тиотропием дополнительно увеличивала ОФВ 1 на 82 мл по отношению к монотерапии олодотеролом и на 71 мл по отношению к монотерапии тиотропием [524]. Комбинация ДДБА/ДДАХЭ эффективнее ИГКС/ДДБА уменьшает симптомы ХОБЛ и улучшает функцию легких, как было показано при сравнении действия индакатерол/гликопиррония и флутиказон/сальметерола [300]. ДДБА и ДДАХЭ оказывают не только бронхолитический эффект, но и уменьшают частоту обострений [140]. Механизм снижения обострений ДДБА и ДДАХЭ окончательно неизвестен: препараты обладают определенным противовоспалительным эффектом, но основным считается достижение степени бронходилатации, при которой увеличение активности воспаления не приводит к клинически значимой динамике воздушного потока [255; 548]. Результаты исследования FLAME показали, что комбинированная бронхолитическая терапия может быть эффективнее комбинации ИГКС/ДДБА для предотвращения обострений [548]. Кроме того, комбинация ДДБА/ДДАХЭ эффективнее ИГКС/ДДБА улучшала функцию легких и качество жизни больных [255].

Пролонгированные бронхолитики – наиболее эффективный метод уменьшения

гипоксемии, одышки и увеличения толерантности к физической нагрузке при ХОБЛ. Для больных с фенотипом ХОБЛ и АГ характерно наличие значительной гипоксемии и течение заболевания с выраженными симптомами, из которых преобладает именно одышка. Формирование гипоксемии и одышки у больных ХОБЛ и АГ было ассоциировано с вентиляционными нарушениями и ЛГ – оба компонента могут быть скорректированы при помощи бронхолитиков, так как увеличение просвета дыхательных путей и снижение их резистентности уменьшает легочную гиперинфляцию и увеличивает объем вентилируемых участков легких, в том числе при физической нагрузке [1; 19; 27; 299; 376; 548], а снижение гипоксемии способствует снижению ЛГ [117]. Нарушение вентиляционной функции легких при ХОБЛ и АГ характеризовалось наибольшей легочной гиперинфляцией, что также позволяет ожидать наибольшего эффекта именно от бронхолитической терапии.

Из зарегистрированных для применения в клинической практике ДДАХЭ эффективная бронходилатация и контроль симптомов в течение суток доказаны для гликопиррония [213] и аклидиния [223; 349], продолжительность эффективного действия тиотропия несколько меньше [213]. Аклидиний обладает наименьшей биодоступностью из всех ДДАХЭ, так как в плазме быстро подвергается гидролизу (период полувыведения препарата составляет всего 2,4 минуты) с образованием фармакологически неактивных метаболитов [62], поэтому имеет очень низкую частоту системных эффектов [349]. Следовательно, есть основания предполагать эффективность и безопасность аклидиния бромида для лечения ХОБЛ, коморбидной с АГ. Снижение гипоксемии в результате бронходилатации и улучшения вентиляции легких также может способствовать снижению системного АД и уменьшению ремоделирования сердца и сосудов.

Таким образом, ДДБА и ДДАХЭ действуют на все основные прогностически значимые компоненты ХОБЛ и показаны всем больным [28]. Остается неизвестным, влияют ли бронхолитики на скорость снижения ОФВ1 и на системное воспаление, следовательно, фенотипы ХОБЛ с высокой активностью системного воспаления нуждаются дополнительно в противовоспалительных препаратах.

Ингаляционные кортикостероиды (ИГКС) при ХОБЛ уменьшают риск обострений в сравнении с плацебо (средняя разность – 0,26 (–0,37– –0,14) обострения на пациента в год) [310]. Они уменьшают частоту обострений и госпитализаций в связи с обострением ХОБЛ эффективнее сальметерола и вилантерола [219], одинаково с тиотропием и менее эффективно, чем индакатерол /гликопирроний [255]. По результатам ряда клинических исследований, ИГКС замедляют снижение ОФВ1 [262; 487], но были опубликованы данные, не подтверждающие этот факт [310]. ИГКС и ИГКС/ДДБА улучшают функцию легких и качество жизни больных ХОБЛ [310]. Отмена ИГКС не влияет на частоту обострений ХОБЛ, но приводит к значительному снижению функции легких и усилению симптомов [549]. Кроме проблемы эффективности ИГКС при ХОБЛ, существует и другая – безопасность терапии, так как ИГКС вызывают локальную иммуносупрессию дыхательных путей и легких [445].

Ингибитор ФДЭ 4 типа рофлумиласт за счет изменения внутриклеточных сигналов блокирует экспрессию генов провоспалительных цитокинов [421], снижает частоту всех обострений на (13–19) %, а тяжелых обострений на 23,4 % [221], ОШ тяжелых обострений 0,82 (95 % ДИ 0,75‑0,9) [405]. Рофлумиласт также увеличивает постбронходилататорный ОФВ1 на (45–97) мл, ФЖЕЛ на (58‑114) мл и улучшает качество жизни больных [450]. Маркеры эффективности рофлумиласта – кашель, коморбидность с хроническим бронхитом, терапия ИГКС/ДДБА + ДДАХ, нейтрофильный тип воспаления, частые обострения [428].

Была показана эффективность макролидов для снижения риска обострений ХОБЛ; на фоне терапии азитромицином ОР = 0,58 (95 % ДИ 0,42–0,79) [106], в результате лечения эритромицином ОР = 0,648 (95 % ДИ 0,489–0,859) [334].

В настоящее время ни один противовоспалительный препарат не может полностью контролировать воспаление при ХОБЛ и заболевание носит неуклонно прогрессирующий характер [263].

ИГКС и другие противовоспалительные препараты для лечения ХОБЛ могут уменьшать системное воспаление у больных ХОБЛ в сочетании с АГ за счет снижения интенсивности феномена уклонения воспалительных факторов в

системный кровоток [104]. Кроме того, ИГКС могут оказывать системное противовоспалительное действие (в случае ингаляционных форм препаратов после системной абсорбции из альвеол или ЖКТ), снижая риск поражения органов-мишеней и сердечно-сосудистых событий [108; 487]. Ряд исследователей сообщили о повышении риска общей и сердечно-сосудистой смертности, жизнеугрожающих аритмий при применении макролидов [103]. По результатам исследований эффективности и безопасности длительной (в течение года) противовоспалительной терапии макролидами, сердечно-сосудистая смертность была одинаковой с группой плацебо и составила 0,2 % [105].

Бронхолитики, ДДБА и ДДАХЭ, усиливают активность симпатической нервной системы, следовательно, при их применении возможны нежелательные кардиоваскулярные эффекты АД [131]. В исследовании Worth H. et al (2011) [131] лечение индакатеролом, формотеролом, сальбутамолом не увеличивало риск всех сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с плацебо, с сердечно‑сосудистым риском была ассоциирована терапия тиотропием [524]. Комбинированная терапия ДДБА/ДДАХЭ не увеличивает риск сердечно‑сосудистых осложнений по сравнению с монотерапией каждым из компонентов [299]. В исследовании Chanez P. et al. аклидиний не вызывал клинически значимых изменений на ЭКГ [61].

В течение длительного времени доминировало мнение, что применение β‑блокаторов может ухудшить функцию легких у больных ХОБЛ, а также снизить эффект β_2-агонистов. [113]. Но кардиоселективные β_1‑адреноблокаторы избирательно действуют на миокард, следовательно, не ожидается их негативного влияния на бронхо-легочную систему, что и было неоднократно подтверждено [218]. Применение кардиоселективных β-блокаторов у больных ХОБЛ по показаниям, обусловленным коморбидной с сердечно-сосудистой патологией, уменьшают общую смертность, частоту госпитализации в связи с респираторной патологией и частоту обострений ХОБЛ [184]. Дезагреганты снижают смертность больных тяжелой и крайне тяжелой

ХОБЛ, нуждающихся в длительной кислородотерапии, ОР = 0,86 (95 % ДИ 0,75–0,99) [226].

Так как эндотип ХОБЛ, коморбидной с АГ, включает в том числе гиперактивацию РААС, которая проявляется увеличением концентрации ангиотензина 2 и по сравнению с ХОБЛ без коморбидности, и по сравнению с АГ без ХОБЛ, то для коррекции АГ у этих больных целесообразна блокада РААС. Ингибиторы АПФ и БРА по результатам клинических исследований не влияли на смертность больных тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ, нуждающихся в длительной кислородотерапии [226] и больных стабильной ХОБЛ любой степени тяжести [184], не влияли на частоту обострений и время до первого обострения [184], а также на ОФВ1 и силу дыхательных мышц [559] и улучшали ООЛ [93]. Таким образом, БРА представляются наиболее безопасными гипотензивными препаратами для больных коморбидным состоянием ХОБЛ и АГ и, возможно, обладают плейотропными эффектами относительно бронхолегочной патологии. Блокаторы рецепторов ангиотензина 2 в отличие от ИАПФ не обладают нежелательными эффектами в виде респираторных симптомов, следовательно, предпочтительны при ХОБЛ. Дополнительно возможны положительные эффекты БРА на бронхо-легочную систему и гемодинамику малого круга кровообращения – антифиброзный, антипролиферативный эффект, уменьшение степени гипертрофии гладкомышечных клеток и как результат уменьшение скорости ремоделирования бронхиол и паренхимы легких, а также замедление прогрессирования ремоделирования сосудов малого круга кровообращения и улучшение перфузии легких [30; 478].

Антагонисты кальция могут считаться препаратами выбора для лечения АГ при наличии ХОБЛ [199]. На смертность больных ХОБЛ, на частоту обострений ХОБЛ и время до первого обострения антагонисты кальция не влияют [533]. Не подтвердились предположения о том, что антагонисты кальция могут усиливать гипоксемию за счет снижения вентиляционно-перфузионного соотношения [146].

Тиазидовые диуретики не ухудшают функцию легких и считаются безопасными для больных ХОБЛ [199]. В условиях гиперкапнии, что возможно на

поздних стадиях ХОБЛ, тиазидовые диуретики могут вызвать алкалоз и, тем самым, снизить дыхательные усилия и усугубить дыхательную недостаточность [237]. Метаболические эффекты тиазидовых диуретиков дозозависимы и гипотензивные дозы считаются метаболически нейтральными [268]. У больных ХОБЛ в сочетании с АГ и ХСН комбинации тиазидового диуретика с ИАПФ, β-блокатором, антагонистом кальция, помимо гипотензивного эффекта снижали частоту госпитализаций в связи с ХСН [170].

Длительная кислородотерапия предотвращает дальнейшее увеличение или даже снижает СДЛА, и, вероятно, улучшает выживаемость больных [117]. Возможно, будут эффективны ингаляционные формы илопроста, трепростинила и оксида азота, так как с потоком вдыхаемого воздуха будут доставлены, прежде всего, к вентилируемым участкам легкого, однако клинических исследований этих препаратов при ЛГ, связанной с ХОБЛ, не проводилось. Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа могут увеличивать нормоксическую вазодилатацию и представляют перспективное направление лечения ЛГ при ХОБЛ. Препараты этой группы улучшали толерантность к физической нагрузке и оксигенацию крови у больных ЛГ при идиопатическом легочном фиброзе в одном клиническом исследовании [53]. При ХОБЛ силденафил снижал СДЛА в покое на 6 мм рт. ст. и при нагрузке на 11 мм рт. ст., но одновременно снижал парциальное давление кислорода и вентиляционно-перфузионное соотношение [269]. Согласно действующим клиническим рекомендациям, при легочной гипертензии, ассоциированной с ХОБЛ,фармакотерапия, направленная на снижение СДЛА и легочного сосудистого сопротивления, проводится не должна [266].

РЕЗЮМЕ

Литературные данные свидетельствуют о том, что у больных с сочетанием бронхолегочных и сердечно-сосудистых заболеваний выявляется взаимное отягощение, ускоренное прогрессирование дыхательной, коронарной и сердечной недостаточности, развитие системных осложнений, включая нутритивные нарушения. Значение последних заключается в том, что висцеральная жировая

ткань, обладающая высокой гормональной активностью, участвует в формировании эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса, оказывает неблагоприятное воздействие на сердечно-сосудистую систему, за счет адипокинового влияния активирует процессы инсулинорезистентности, тромбообразовании и атерогенеза.

Хроническая обструктивная болезнь легких представляет собой многокомпонентное заболевание, элементы которого выявляются в неодинаковой степени в различных сочетаниях, приводя к появлению различных фенотипов заболевания. К фенотипическим признакам ХОБЛ относятся проявления болезни, коррелирующие со значимыми исходами заболевания – прогрессированием ограничения воздушного потока, развитием гипоксемии, легочной гипертензии, ухудшением качества жизни, смертностью или ответом на терапию, клинической картиной, частота обострений, лабораторных и инструментальных методов исследования. Основой развития фенотипов являются разнообразные клеточно-молекулярные биомеханизмы патологии – эндотипы, которые в условиях коморбидности способствуют появлению уникальных фенотипов ХОБЛ.

Коморбидность представляет значимую характеристику ХОБЛ, которая в большой степени определяет прогрессирование симптомов и вентиляционных нарушений, частоту обострений, продолжительность госпитализаций, качество жизни больного, ответ на терапию и риск смерти.

Рекомендации GOLD подчеркивают влияние коморбидности на качество жизни и наиболее важные исходы больных ХОБЛ, на основании чего включают оценку коморбидности в число обязательно учитываемых при ведении ХОБЛ параметров.

Основной целью фенотипирования различных вариантов ХОБЛ является оптимизация диагности, определение индивидуальной терапевтической стратегии для больного и улучшение исходов лечения. С учетом выявленных особенностей фенотипа, выбор медикаментозной терапии у больных ХОБЛ, коморбидной с АГ, должен учитывать возможное неблагоприятное воздействие на

сердечно-сосудистую систему бронхолитиков и противовоспалительных средств, применяемых для лечения ХОБЛ, возможные бронхоконстрикторые эффекты гипотензивных препаратов и одновременно возможные плейотропные эффекты и тех и других.

ГЛАВА 2 ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ. ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования, клиническая характеристика больных

Обьект исследования – закономерности влияния коморбидной АГ на фенотип и эндотип хронической обстрективной болезни легких.

Предмет исследования – течение и исходы фенотип и эндотип хронической обстрективной болезни легких, коморбидной с АГ.

Дизайн исследования представлен на рисунке 2.1.1. На первом этапе проведено проспективное когортное наблюдательное одноцентровое исследование влияния коморбидной АГ на фенотип и эндотип ХОБЛ. На втором этапе выполнено открытое рандомизированное сравнительное одноцентровое клиническое исследование эффективности лечения больных с фенотипом ХОБЛ и АГ различными схемами препаратов: аклидиния бромида и телмисартана в сравнении с тиотропия бромидом. Диагноз ХОБЛ устанавливали на основании критериев GOLD 2011: отношение объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) меньшее или равное 0,7 [261]. Эссенциальную артериальную гипертензию диагностировали на основании критериев ESH/ESC 2013: по результатам суточного мониторирования АД среднесуточное АД ≥ 135/85 мм рт. ст [50].

В условиях амбулаторного консультативно-диагностического центра ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» (г. Новосибирск) в 2011–2016 гг. обследовано 360 пациентов, включенных параллельно в три страты: первая –ХОБЛ в сочетании с АГ, вторая – больные ХОБЛ без АГ, третья – больные АГ без ХОБЛ. Контрольную группу составили условно здоровые лица.

I. Обсервационный этап

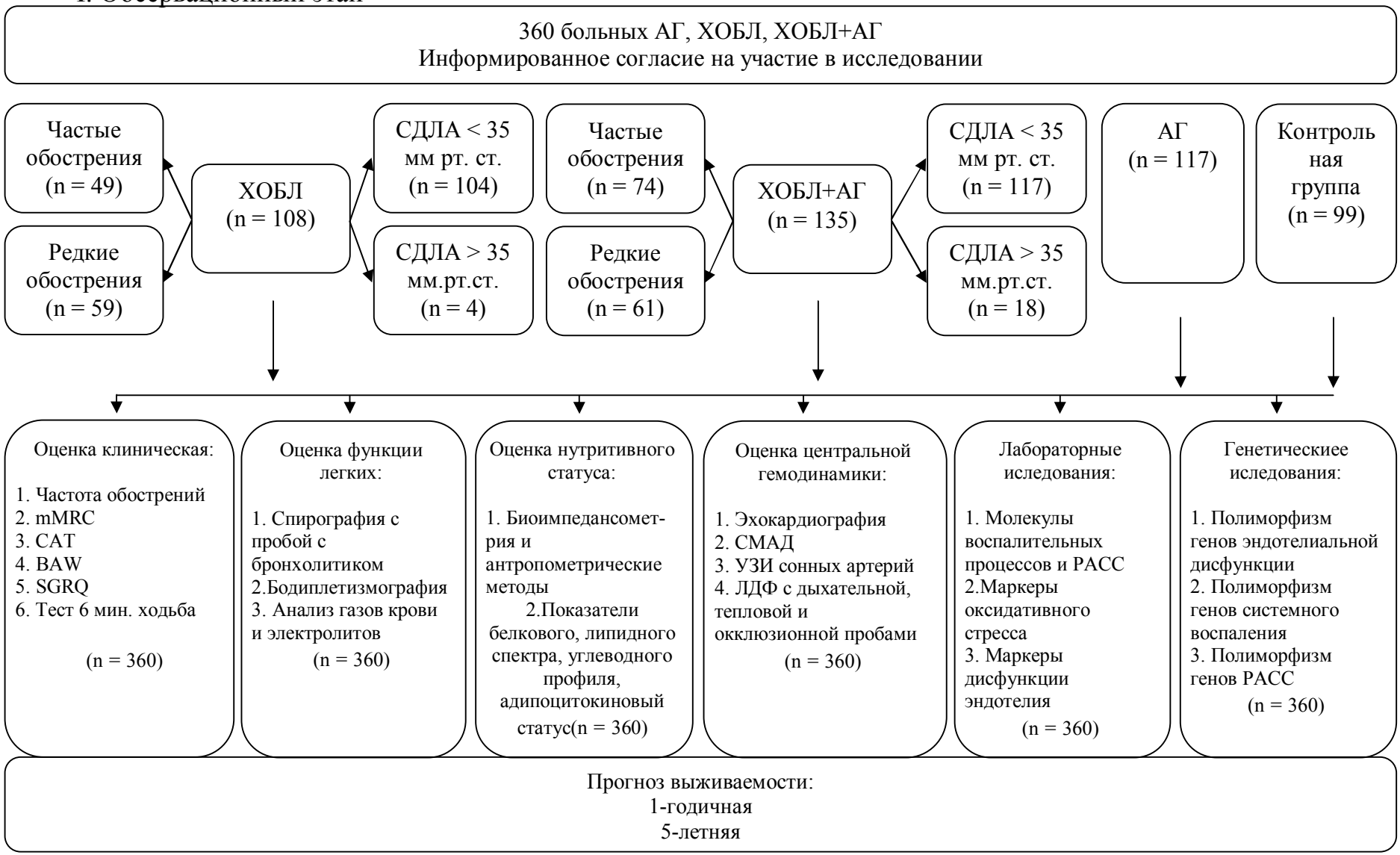


Рисунок 2.1 – Дизайн исследования

II. Интервенционный этап

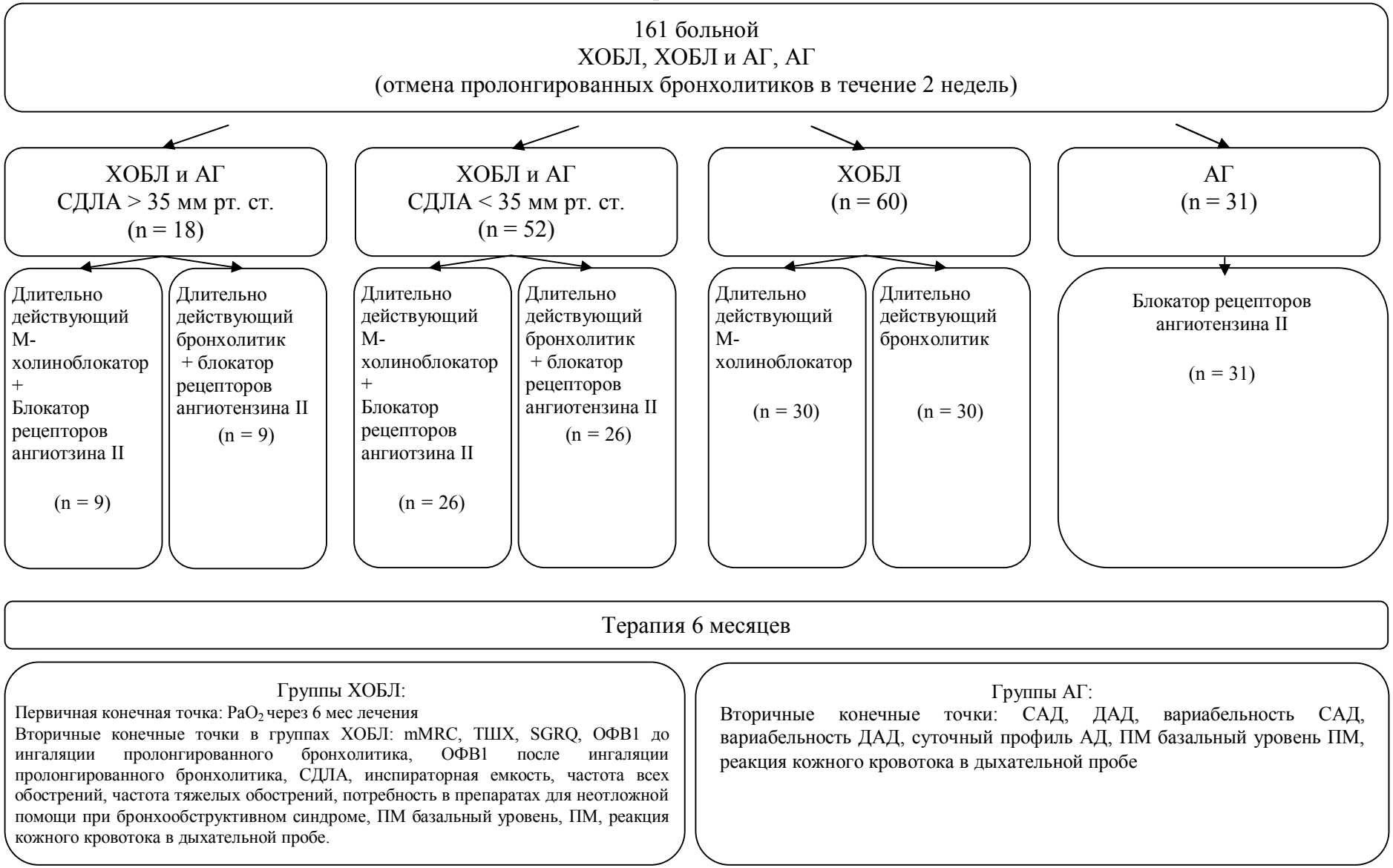


Рисунок 2.1.1 – Дизайн исследования (продолжение)

Критерии включения и исключения представлены в таблице 2.1.1.

Таблица 2.1.1 – Критерии включения в исследование и критерии исключения

Критерии включения	Критерии исключения
1. В страту ХОБЛ и АГ — диагноз ХОБЛ, соответствующий критериям GOLD [263] и одновременно диагноз эссенциальной АГ, соответствующий критериям ESH/ESC 2013 [50], в страту ХОБЛ — диагноз ХОБЛ, соответствующий критериям GOLD [263] и отсутствие диагноза АГ, в страту АГ — диагноз АГ, соответствующий критериям ESH/ESC 2013 [50] и отсутствие диагноза ХОБЛ [263], в контрольную группу — отсутствие острых или хронических заболеваний либо значимых врожденных дефектов. 2. Легкое и средней тяжести ограничение воздушного потока по GOLD для больных ХОБЛ [263]. 3. Мужчины и женщины в возрасте от 18 до 80 лет. 4. Информированное согласие на участие в исследовании	1. Отсутствие информированного согласия больного. 2. Другие, кроме ХОБЛ, заболевания бронхолегочной системы (бронхиальная астма, как основной диагноз, туберкулез легких, бронхоэктатическая болезнь, муковисцидоз, интерстициальные болезни легких). 3. Состояния, кроме ХОБЛ, сопровождающиеся развитием эозинофилии, ожирение, сахарный диабет. 4. Другие, кроме ХОБЛ, воспалительные заболевания (включая аутоиммунные и активные очаги хронической инфекции, паразитозы). 5. ВИЧ инфекция. 6. Рак легкого или злокачественное новообразование любой другой локализации. 7. Профессиональные заболевания органов дыхания. 8. Вторичная артериальная гипертензия. 9. Левожелудочковая сердечная
	недостаточность стадии IIA, IIB, III стадии по классификации Стражеско-

Критерии включения	Критерии исключения
	Василенко. 10. Пороки сердца. 11. Ишемическая болезнь сердца. 12. Другие, кроме ХОБЛ, состояния, вызывающие легочную гипертензию. 13. Изменение статуса курения в течение 8 недель до включения в исследование. 14. Неспособность понимать и выполнять требования протокола исследования. 15. Наличие противопоказаний к диагностическим процедурам, предусмотренным протоколом исследования

Все основные оценки, согласно протокола исследования, выполнялись в стабильную фазу ХОБЛ и в отсутствие острых состояний, обусловленных АГ.

Исходная характеристика больных представлена в таблице 2.1.2. В страту ХОБЛ, коморбидной с АГ, включено 135 больных, 94 (69,6 %) мужчин, 41 (30,4 %) женщин, медиана возраста больных 55 лет, в страту ХОБЛ без АГ включено 108 больных, 75 (69,4 %) мужчин, 33 (30,6 %) женщин, медиана возраста 52 года, в страту АГ без ХОБЛ включено 117 больных, 91 (77,8 %) мужчин, 26 (22,2 %) женщин, медиана возраста 54 года. В контрольную группу включено 99 условно здоровых лиц, 70 (70,7 %) мужчин, 29 (29,3 %) женщин, медиана возраста 53 года.

Таблица 2.1.2 – Клиническая характеристика обследованных больных

Параметр	ХОБЛ и АГ (n = 135)	ХОБЛ (n = 108)	АГ (n = 117)	Контрольная группа, (n = 99)	p
Возраст, лет	55 (49–59)	52 (46–57)	54 (48–58,5)	53 (46–57)	0,09
Пол Мужчин,n (%) Женщин,n (%)	 94 (69,6) 41 (30,4)	 75 (69,4) 33 (30,6)	 91 (77,8) 26 (22,2)	 70 (70,7) 29 (29,3)	 0,11 0,12
Раса: европеоиды	 135 (100%)	 108 (100%)	 117 (100%)	 99 (100%)	 1,0
Курящих, n (%)	120 (89)	92 (85)	101 (86)	87 (88)	0,8
Индекс пачка-лет для курящих	13,5 ± 4,17	14,9 ± 3,36	12,8 ± 4,02	12,7 ± 3,95	0,6
Длительность АГ, лет	6,4 ± 0,22	Не применимо	6,5 ± 0,24	Не применимо	
Длительность ХОБЛ, лет	6,7 ± 0,19	6,5 ± 0,22	Не применимо	Не применимо	0,1
ОФВ1%	69,0 ± 0,63	68,6 ± 0,70	102,4 ± 5,13	100,6 ± 4,37	0,7
Тяжесть АГ 1 степень 2 степень, n (%) 3 степень, n(%)	 10 (7,4) 125 (92,6)	 Не применимо	 11 (9,4) 106 (90,6)	 Не применимо	 0,8 0,3
ЛГ, n (%)	44 (32,6)	21 (19,4)	0	0	0,005[1]
Тяжелая ЛГ, n (%)	18 (13,3)	2 (1,9)	0	0	0,001[1]
ЛГ ФК I, n (%)	5 (3,7)	2 (1,9)	0	0	0,004[1]
ЛГ ФК II, n (%)	35 (25,7)	18 (16,7)	0	0	0,003[1]
ЛГ ФК III,n (%)	4 (2,9)	1 (0,9)	0	0	0,004[1]
Примечание: 1 – различия определены между группами ХОБЛ в сочетании с АГ и ХОБЛ.					

Обследованные мужчины и женщины не имели клинически значимых заболеваний со стороны эндокринной системы; женщины были в менопаузе, мужчины были осмотрены урологом для исключения дисплазии предстательной железы.

Учитывая большую долю больных ХОБЛ, осложненной тяжелой ЛГ в группе ХОБЛ и АГ по сравнению с группой ХОБЛ (13,3 % против 1,9 %, p = 0,00038), при оценке всех параметров дополнительно проведена стратификация группы ХОБЛ и АГ по тяжести ЛГ: ХОБЛ и АГ с тяжелой ЛГ

(n = 18) и ХОБЛ в сочетании с АГ без тяжелой ЛГ (n = 117), при этом II ФК выявлялся у 39,3 %, тогда как III ФК у 3,7 % случаев. Легочную гипертензию диагностировали при значении среднего давления в легочной артерии (СДЛА) покоя большем или равном 25 мм рт. ст., тяжелую ЛГ – при значении СДЛА большем или равном 35 мм рт. ст. [266]. Так как обострения являются одним из наиболее значимых предикторов неблагоприятного течения ХОБЛ и ведущим механизмом ее прогрессирования, также проведена стратификация групп ХОБЛ и АГ и ХОБЛ без АГ по тяжести обострений, под частыми обострениями понимали обострения 2 и более обострения в год: ХОБЛ с частыми обострениями и АГ (n = 74), ХОБЛ с редкими обострениями и АГ (n = 61); ХОБЛ с частыми обострениями (n = 49), ХОБЛ с редкими обострениями (n = 59). Обследование, наблюдение и лечение больных осуществляли в рамках действующих рекомендаций [46; 263].

Продолжительность обсервационного этапа исследования составила 4,5 года.

В интервенционный этап исследования были включены пациенты участники первого этапа, которые дали информированное согласие на участие в исследовании, больные ХОБЛ ранее получавшие лечение пролонгированными бронхолитиками и/или ИГКС, у которых наблюдали значительную выраженность симптомов ХОБЛ (mMRC $\geq$ 2 и/или CAT $\geq$ 10) и/или в течение года перед исследованием 1 тяжелое обострение или 2 и более нетяжелых.

В группе ХОБЛ с тяжелой ЛГ и АГ в интервенционный этап исследования включены 18 больных, в группе ХОБЛ и АГ без тяжелой ЛГ – 52, в группе ХОБЛ – 60 больных, в группе АГ – 60 больных (рис. 2.1.1).

В течение 2 недель перед назначением экспериментального лечения больным были отменены пролонгированные бронхолитики, назначен короткодействующий бронхолитик (сальбутамол) в режиме по требованию и при необходмости ИГКС (больным групп C и D по классификации GOLD, 2016). Далее, методом случайных чисел больные каждой группы ХОБЛ были рандомизированы на две подгруппы – группа лечения пролонгированным

М-холиноблокатором с продолжительностью эффективной бронходилатации 24 часа и максимальной сердечно-сосудистой безопасностью – аклидиния бромидом и группа лечения пролонгированным бронхолитиком с продолжительностью эффективной бронходилатации менее 24 часов – тиотропия бромидом. Доза аклидиния бромида – 322 мкг 2 раза в день ингаляционно. Доза тиотропия бромида 18 мкг 1 раз в день утром ингаляционно. Больные могли дополнительно получать длительнодействующий β2 агонист или ИГКС согласно действующим рекомендациям [46; 263]. Все больные получали короткодействующий бронхолитик сальбутамол по потребности. Не допускалось применение аминофиллина, теофиллина. Лечение обострений ХОБЛ осуществляли в рамках действующих рекомендаций [46; 263].

Больным АГ был назначен телмисартан 80 мг 1 раз в день перорально. При недостаточном контроле АД телмисартаном больные могли получать антагонисты кальция дигидропиридинового ряда, β-блокаторы, диуретики или препараты центрального действия – согласно действующих рекомендаций [50].

Первичная конечная точка: уровень PaO_2 через 6 мес лечения.

Вторичные конечные точки в группах ХОБЛ: mMRC, ТШХ, SGRQ, ОФВ1 пре-бронходилатационный и ОФВ1 пост-бронходилатационный (через 2 часа после ингаляции аклидиния или тиотропия), СДЛА, инспираторная емкость, частота всех обострений, частота тяжелых обострений, потребность в препаратах для неотложной помощи при бронхообструктивном синдроме при оценке по счетчику доз на устройстве для ингаляции, ПМ базальный уровень, показатель микроциркуляции в дыхательной пробе. Вторичные конечные точки в группах АГ: САД, ДАД, вариабельность САД, вариабельность ДАД, суточный профиль АД.

Ожидалось, что аклидиния бромид эффективнее тиотропия будет улучшать функцию легких, что позволит снизить выраженность гипоксемии. Уменьшение степени гипоксемии, в свою очередь, будет способствовать снижению ЛГ. Кроме того, предполагалось, что снижение гипоксемии приведет одновременно к снижению системного АД и уменьшению ремоделирования сердца и сосудов, что, в первую очередь, проявится на уровне микроциркуляторного русла.

2.2 Клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования

План характеристики фенотипов ХОБЛ включал: оценку обострений ХОБЛ и симптомов ХОБЛ, в том числе имеющих отношение к качеству жизни больных, исследование функции внешнего дыхания, легочных объемов и переносимости физической нагрузки, исследование газового состава крови и кислотно-щелочного равновесия, интегральных показателей тяжести ХОБЛ, нутритивного статуса, показателей гемодинамики малого круга кровообращения, оценку структуры и функции правых отделов сердца, оценку выживаемости.

Под обострением ХОБЛ понимали острое ухудшение респираторных симптомов, которое требует изменения терапии [263]. Исследовали обострения, требующие госпитализации; обострения, требующие терапии антибактериальными препаратами, системными ГКС (тяжелые обострения) или только усиления бронхолитической терапии (нетяжелые обострения) [547].

Тяжесть симптомов оценивали с использованием стандартных анкет modified Medical Research Council (mMRC) [536] и COPD assessment test (CAT) [198], тяжесть кашля определяли по 10‑сантиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Качество жизни больных исследовали с использованием анкеты St.George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) [321]. Для оценки толерантности к физической нагрузке выполняли тест шестиминутной ходьбы согласно стандарту ATS.

Регистрировали частоту «больших» сердечно-сосудистых событий, под которыми понимали внезапную сердечно-сосудистую смерть, смерть по причине коронарной патологии или нарушения мозгового кровообращения, нефатальные инфаркты миокарда, нефатальные инсульты.

Всем больным проведена спирография с пробой бронхолитиком (сальбутамол, 400 мг), методика выполнения спирографии соответствовала международным стандартам и Федеральным клиническим рекомендациям [39] использовался спирограф MicroLabCareFusion (США). Оценивали следующие

спирографические параметры: объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) и снижение ОФВ1 в течение года, форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ).

Легочные объемы исследованы методом бодиплетизмографии [459] на бодиплетизмографе Power Cube Body (Германия, ФСЗ 2011/08859). Оценивали следующие параметры: функциональная остаточная емкость (ФОЕ), остаточный объем легких (ООЛ), общая емкость легких (ОЕЛ), ООЛ/ОЕЛ.

Напряжение парциального давления кислорода (PaO2), углекислого газа (PaCO2), pH артериальной крови определяли с использованием Анализатора газов и электролитов крови автоматического OPTI (OPTI Medical Systems Inc., США, ФСЗ 2010/06429), в утренние часы (07:00), до приема бронхолитиков. Рассчитывали BODE – прогностический индекс тяжести ХОБЛ.

Для оценки нутритивного статуса выполнялось исследование компонентного состава тела методом биоимпедансометрии от аппарата МЕДАСС АВС-01 (Россия). Оценивали параметры: нормированной по росту жировой массы (кг), тощей массы (кг), активной клеточной массы (кг), долей активной клеточной массы (%), скелетно-мышечной массы (кг), долей скелетно-мышечной массы (%), основного обмена (ккал/сут), удельного основного обмена (ккал/кв.м/сут), фазового угла, общей жидкости (кг), внеклеточной жидкости (кг). Перед обследованием производились измерения: роста, веса, обхватов талии и бедер с расчетом индекса талия-бедро (Т/Б).

Состояние гемодинамики малого круга кровообращения, структура и функция правых отделов сердца исследовались методом доплер-эхокардиографии [23; 214] с использованием ультразвукового сканера Mindray DC-7 (КНР). Оценивались следующие параметры: среднее давление в легочной артерии (СДЛА), легочное сосудистое сопротивление (ЛСС), площадь правого предсердия, толщина передней стенки правого желудочка, базальный поперечный диаметр правого желудочка, базальный продольный диаметр правого желудочка, диаметр выносящего тракта правого желудочка, время изоволюметрического расслабления (IVRT) правого желудочка, индекс Tei, конечная систолическая и

диастолическая площадь правого желудочка, фракционное изменение площади правого желудочка, TAPSE, фракция выброса правого желудочка (ФВПЖ).

Для оценки системной гемодинамики выполнено суточное мониторирование АД с использованием портативных мониторов системы АВРМ-02 (Венгрия). Оценивались следующие параметры: систолическое АД (САД), диастолическое АД (ДАД), вариабельность САД и ДАД в дневные и ночные часты, среднее гемодинамическое АД, пульсовое АД, скорость утреннего подъема САД, скорость утреннего подъема ДАД.

Для выявления ремоделирования сосудов проведено ультразвуковое исследование сонных артерий на аппарате LOGIC 400 (США) методом двухмерного сканирования с помощью линейногодатчика 7,5 МГц в режиме реального времени. Оценивались следующие параметры: толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии, диаметр общей сонной артерии и их отношение (ТИМ/Д). Методика выполнялась в положении больного лежа на спине. Контрольный объем располагался на равном удалении от стенок сосуда, а его величина соответствовала 2/3 просвета сосуда.

При качественном анализе допплерографических кривых наиболее значимыми критериями служили: отсутствие отрицательной волны, снижение амплитуды, сглаживание систолического пика. При количественной оценке допплерограмм оценивались : максимальная систолическая скорость кровотока (V_{max}, см/с); конечная диастолическая скорость кровотока (V_{min}, см/с); средняя скорость кровотока за один кардиоцикл (V_{mean}, см/с); систолодиастолическое отношение (V_{max}/V_{min}); TAMX (см/с); резистентный индекс (RI); пульсаторный индекс (PI); систоло-диастолический индекс (ISD).

Состояние комплекса интима-медия оценивалась по параметрам: эхогенность, толщина (ТИМ), форма поверхности, однородность.

При анализе допплерографических кривых и состояния комплекса «интима‑медиа» периферических артерий были использованы критерии: ТИМ $< 0{,}9$ мм – нормальная величина, (ТИМ $\geq 1{,}0$, но • 1,3) мм – утолщение, ТИМ $\geq 1{,}3$ мм ремоделирование сосудов.

Структура и функция левого желудочка исследованы методом допплер‑эхокардиографии [23; 214] с использованием ультразвукового сканера Mindray DC-7 (КНР). Оценивались параметры: масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) и индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ), конечный систолический (КСО) и диастолический объемы (КДО) левого желудочка, конечный систолический (КСР) и диастолический размер (КДР) левого желудочка, ударный объем (УО), фракция выброса (ФВ) левого желудочка, фракция укорочения (ФУ) левого желудочка, пик Е и пик А левого желудочка, а также соотношение Е/А, время замедления раннего диастолического наполнения (DT), время изоволюмического расслабления (IVRT) левого желудочка.

Для оценки микроциркуляции выполнена лазерная допплеровская флоуметрия на лазерном анализаторе скорости поверхностного капиллярного кровотока, ЛАКК-01 (Россия) с оценкой базального уровня показателя микроциркуляции (ПМ), низкочастотных ритмов (LF), высокочастотных ритмов (HF), сердечных ритмов (CF), реактивности микрососудов на дыхательную пробу, окклюзионную пробу и пробу с нагреванием [20].

Для исследования эндотипов ХОБЛ в сыворотке крови определяли уровень молекул, участвующих в процессах воспаления и репарации тканей: фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α), интерлейкина 1 β (IL1 β), моноцитарного моноцитарного хемотаксического белка 1 (MCP 1), хемокина (RANTES), макрофагального белка воспаления 1 альфа (MIP-1 β), фактора, ингибирующего миграцию макрофагов (MIF), фактора роста фибробластов 2 (FGF 2), кардиотрофина 1, салусина-α, белка, стимулирующего макрофаги (MSP), матриксных металлопротеиназ 1, 2 и 9 изоформ (MMP 1, MMP 2, MMP 9), нейтрофильной эластазы, секреторного ингибитора протеиназы лейкоцитов (SLPI), пентраксина 3, фибриногена.

Кроме того, были исследованы маркеры оксидативного стресса и компоненты антиоксидантной системы: общий антиоксидантный статус,

медь/цинк зависимая супероксиддисмутаза (Cu/ZnSOD), миелопероксидаза, концентрации свободных радикалов, 8-изо-простагландин F2α, 8‑гидрокси‑2‑дезоксигуанозин.

Проведено изучение маркеров эндотелиальной дисфункции и вазоактивных пептидов: уротензина 2, эндотелина 1, тромбоксана В2, тканевого фактора, оксида азота, 6-кето-простагландина F1α, растворимой сосудистой молекулы адгезии (sVCAM 1); компонентов РААС: ангиотензина 1, ангиотензина 2, активности ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), фактора, ингибируемого АФП N‑ацетил Ser-Asp-Lys-Pro (табл. 2.1.2).

Исследование содержания цитокинов и хемокинов, эластазы лейкоцитов и ее ингибитора, медь/цинк-зависимой супероксидисмутазы (Cu/ZnSOD), миелопероксидазы, 8-изо-простагландина F2α (8-изо-PGF2α), 8‑гидрокси‑2‑ дезоксигуанозина (8 OHdG), компонентов РААС, вазоактивных пептидов, эндотелиальных факторов проведено методом твердофазного иммуноферментного анализа «сэндвич»-типа (ELISA) на иммуноферментном 8‑канальном планшетном фотометре «ExpertPlus» фирмы «ASYS HITECH» (Австрия), стандартная длина волны измерения 450 нм, наборами фирм производителей. Забор крови проводился в утренние часы (8:00).

Таблица 2.2.1 – Методы исследования молекулярных маркеров для характеристики эндотипов

Исследуемый параметр, название наборов реагентов, единицы измерения	Метод исследования	Исследуемый материал	Фирма производитель
1	2	3	4
ФНО α, пг/мл	ELISA	Сыворотка	ИФА–БЕСТ
IL1 β, пг/мл	ELISA	Сыворотка	ИФА–БЕСТ
MCP-1, пг/мл	ELISA	Сыворотка	ИФА–БЕСТ
RANTES, пг/мл	ELISA	Сыворотка	BenderMedSystems
MIP-1β, пг/мл	ELISA	Сыворотка	BenderMedSystems

Исследуемый параметр, название наборов реагентов, единицы измерения	Метод исследования	Исследуемый материал	Фирма производитель
1	2	3	4
MIF, нг/мл	ELISA	Сыворотка	RayBiotech
FGF 2, пг/мл	ELISA	Сыворотка	RnDSystems
Кардиотрофин, пг/мл	ELISA	ЭДТА-плазма	RayBiotech
Салусин α, нг/мл	ELISA	ЭДТА-плазма	BCM Diagnostics
MSP, пг/мл	ELISA	Сыворотка	RayBiotech.
MMP 1, пг/мл	ELISA	Сыворотка	Abfrontier
MMP 2, нг/мл	ELISA	Сыворотка	RnDSystems
MMP 9, нг/мл	ELISA	Сыворотка	BenderMedSystems
Нейтрофильнаяэластаза, нг/мл	ELISA	ЭДТА-плазма	Hycultbiotech
SLPI, пг/мл	ELISA	Сыворотка	Hycultbiotech
Пентраксин 3, нг/мл	ELISA	ЭДТА-плазма	Hycultbiotech
Фибриноген, г/л	ELISA	Плазма	BioRad
Общий антиоксидантный статус, ммоль/л	ELISA	Сыворотка	«Общий антиоксидантный статус-Ново»
Cu/ZnSOD, нг/мл	ELISA	ЭДТА-плазма	BenderMedSystems
Миелопероксидаза, нг/мл	ELISA	ЭДТА-плазма	
Концентрация свободных радикалов, ед.FORT	Биохимический экспресс-метод	Цельная кровь	Callegaris.p.a.
Перекиси липидов, мкмоль/л	ИФА колориметрический метод в микропланшетном формате	ЭДТА-плазма	Biomedica
Продукты окисления белков (AOPP), мкмоль/л	ИФА биохимический метод в микропланшетном формате	ЭДТА-плазма	Immundiagnostik
8-изо-PGF2α, пг/мл	ELISA	ЭДТА-плазма	Cayman
8 OHdG, пг/мл	ELISA	ЭДТА-плазма	Cayman
Уротензин 2, нг/мл	ELISA	ЭДТА-плазма	BCM Diagnostics
Эндотелин 1, мкг/мл	ELISA	—	Biomedica

Исследуемый параметр, название наборов реагентов, единицы измерения	Метод исследования	Исследуемый материал	Фирма производитель
1	2	3	4
Тромбоксан В2, пг/мл	Конкурентный ИФА	Сыворотка	Cusabio
Тканевой фактор, пкг/мл	ELISA	Сыворотка	SekisuiDiagnostics
Оксид азота, мкмоль/л	Биохимический колориметрический метод	Сыворотка	RnDSystems
6-кето-простагландин F1α, пг/мл	Конкурентный ИФА	Сыворотка	EnzoLifeScience
sVCAM 1, нг/мл	ELISA	Сыворотка	BenderMedSystems
Ангиотензин 1, пг/мл	ELISA	ЭДТА-плазма	BCM Diagnostics (США)
Ангиотензин 2, пг/мл	ELISA	ЭДТА-плазма	AssayPro
Активность АПФ, единиц ACE	Кинетически-энзиматический метод	Сыворотка	BuhlmannLaboratories AG
Фактор, ингибируемый АПФ N-ацетил Ser-Asp-Lys-Pro, нмоль/л	ELISA	Сыворотка	Cayman

Общий антиоксидантный статус сыворотки крови определяли на биохимическом полуавтоматическом анализаторе «HUMAN» (Германия), колориметрическим методом, при длине волны измерения 600 нм, температуре анализа 37 ^{o}C. Уровень свободных радикалов определяли в образцах цельной крови биохимическим экспресс-методом на анализаторе FormPlus 3000 наборами реагентов для определения свободных радикалов для анализаторов серии Form Plus 3. Перекиси (Oxystat) измеряли колориметрическим методом в микропланшетном формате. Диапазон измерения (7–600) мкмоль/л, чувствительность 7 мкмоль/л. Продукты окисления белков (AOPP), измеряли методом биохимического анализа в микропланшетном формате. Длина волны измерения 340 нм, диапазон измерения: (6,25–100) мкмоль/л, чувствительность 6,25 мкмоль/л.

Концентрация окисида азота исследована биохимическим методом в микропланшетном формате (детекция), длина волны измерения 540 нм.

Активность ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) определяли кинетически-энзиматическим методом при длине волны 340 нм.

Для выявления генетических маркеров риска формирования коморбидной патологии ХОБЛ и АГ исследовали однонуклеодитные полиморфизмы и инсерции/делеции генов кандидатов ХОБЛ и генов-кандидатов АГ, продукты которых участвуют в объединяющих оба заболевания патогенетических процессах: rs4646994Ins/Del гена ангиотензинпревращающего фермента (ACE), rs699т гена ангиотензиногена (AGT), rs5186 гена рецептора 1 типа ангиотензина 2, rs1801253 гена β1-адренергического рецептора (ADRB1), rs 1024611 гена моноцитарного хемотаксического белка 1 (MCP 1), rs1800629 гена фактора некроза опухолей α (ФНО α), rs3021089 гена циклооксигеназы 2 (COX 2), rs4880 гена марганец-зависимой супероксиддисмутазы (MnSOD).

ДНК из образцов крови выделяли стандартным фенолхлороформным методом, генотипирование выполняли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием праймеров и зондов фирмы AppliedBiosystems в соответствии с протоколом фирмы-производителя на приборе AB 7900HT Applied Biosystems(USA).

2.3 Методы статистического анализа

Программное обеспечение: SPSS 23, Statistica 9.0. Нулевую гипотезу отклоняли при $p < 0,05$. Соответствие данных нормальному распределению определено методом Колмогорова-Смирнова.

Описательная статистика – средняя и стандартная ошибка средней, данные представлены в виде ($M \pm m$) при соответствии данных нормальному распределению или медиана и межквартильный интервал, данные представлены в виде Me (Q1; Q3) при отсутствии критериев нормального распределения для непрерывных (шкалированных) переменных, для качественных переменных определены их доли.

Различия между исследуемыми группами по непрерывным (шкалированным) переменным определяли методом ковариационного анализа (ANCOVA) с последующим попарным сравнением при помощи критерия Данна. С целью исключения влияния возможных конфаундеров в качестве ковариат в модель включали: пол, возраст, длительность АГ, длительность ХОБЛ, индекс пачка-лет, частоту обострений (за исключением анализа дополнительной стратификаци групп ХОБЛ по частоте обострений). При несоответствии распределения критериям нормального применяли тест Крускалла-Уоллиса.

Достоверность различий двух взаимосвязанных выборок (значение параметра до лечения и после лечения) оценивали при помощи парного критерия Вилкоксона.

Различия между исследуемыми группами по номинальным переменным определяли с помощью критерия χ^2 если общее количество наблюдений было не менее 50, ожидаемое число каждого варианта значений не менее 5, и с помощью точного критерия Фишера, если число сравниваемых групп равнялось двум и не выполнялись условия применения критерия χ^2 [10].

Методом множественного регрессионного анализа выявлены наиболее значимые ассоциации клинико-функциональных характеристик ХОБЛ, клинико-функциональных характеристик АГ, параметров микроциркуляции, молекулярных факторов, составляющих реакции воспаления, систему репарации тканей, компонентов оксидативного стресса, эндотелиальных факторов и вазоактивных пептидов, компонентов РААС с коморбидной формой патологии ХОБЛ и АГ, ХОБЛ и АГ с тяжелой ЛГ, ХОБЛ и АГ с частыми обострениями, а также прогностическая значимость молекулярных факторов относительно основных значимых исходов ХОБЛ (ЛГ, тяжелой ЛГ, обострений, ОФВ1) и АГ (ремоделирования сосудов и сердечно-сосудистых событий) в каждой из исследуемых групп.

Построение регрессионной модели включало следующие этапы [10] Рассчитывали коэффициенты корреляции прогнозируемой величины с независимыми величинами, далее факторы ранжировали по порядку величины

модуля коэффициента корреляции в порядке убывания. Вначале рассчитывали регрессионную модель по самому сильному фактору, определяли показатели качества прогноза (квадрат коэффициента корреляции между прогнозируемой величиной и ее прогнозом, квадрат коэффициента корреляции между прогнозируемой величиной и ее прогнозом, поправленный на авторешаемость), далее к списку независимых величин добавляли следующий по силе фактор и повторно рассчитывали регрессионную модель и показатели ее качества. Если величина поправленного коэффициента корреляции не увеличивалась, то последний фактор удаляли из списка независимых переменных. На следующем этапе из регрессионной модели последовательно исключали факторы, регрессионные коэффициенты которых достоверно не отличались от нуля, начиная с наиболее недостоверных факторов. Если при удалении фактора качество модели ухудшалось, фактор оставляли. Далее вычисляли корреляции факторов, не вошедших в прогноз, и ошибки прогноза, и в случае выявления достоверной корреляции, факторы последовательно в порядке убывания модуля коэффициента корреляции, включали в модель. Если включение фактора увеличивало поправленный коэффициент корреляции, фактор оставляли в модели.

Анализ практической ценности прогноза определяли при помощи receiver operating characteristic (ROC) анализа с построением ROC кривых, определением чувствительности и специфичности, прогноз считали значимым при площади под кривой чувствительность-специфичность более 50 %.

Вероятность наступления прогностически значимых исходов (обострений, новых случаев ЛГ, новых случаев ремоделирования сосудов, новых случаев больших сердечно-сосудистых событий, смерти) с течением времени (выживаемость) в исследуемых группах оценивали методом Каплан-Майер, достоверность различий между группами определяли при помощи критерия Гехана. При исследовании молекулярных факторов дополнительно определяли различия выживаемости без события в подгруппах с молекулярным эндотипом высокой и низкой его вероятности, которые были определены решением

уравнения множественной линейной регрессии. Факторы, определяющие прогноз выживаемости в исследуемых группах определяли методом регрессии Кокса, отбор факторов для построения моделей проводили по тому же алгоритму, что и для линейной регрессии.

Для выявления ассоциаций номинальных переменных с коморбидной формой патологии ХОБЛ и АГ, ХОБЛ и АГ с тяжелой ЛГ, ХОБЛ и АГ с частыми обострениями использовали метод логистической регрессии. Рассчитывали относительный риск (ОР) и его 95 % доверительный интервал, а также абсолютный дополнительный риск.

ГЛАВА 3 ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

3.1 Характеристика обострений хронической обструктивной болезни легких, коморбидной с артериальной гипертензией

При оценке обострений ХОБЛ в группах пациентов с заболеванием, коморбидным с АГ и без АГ, число случаев обострений и доля больных с частыми обострениями оказались одинаковыми в обеих группах, но были выявлены различия в связи с обострениями, потребовавшими госпитализации, антибактериальной терапии, лечения системными ГКС или только бронхолитиками (табл. 3.1.1).

Частота случаев всех обострений ХОБЛ в группе, коморбидной с АГ составила 1,71 на больного в год, в группе ХОБЛ – 1,52 на больного в год ($p = 0,13$). Доля больных с частыми обострениями ХОБЛ в группе сочетанной патологии равнялась 55,6 %, в группе ХОБЛ без АГ – 45,4 % ($p = 0,15$), ОР – 1,22 (95 % ДИ 0,96–1,6). При углубленном изучении обострений ХОБЛ оказалось, что частота случаев, потребовавших госпитализации, оказалась существенно выше в группе коморбидного течения заболеваний по сравнению с пациентами ХОБЛ без АГ и составила 0,86 на больного в год против 0,61 на больного в год ($p = 0,001$), ОР равнялся 1,25 (95% ДИ 1,13–1,39), абсолютный дополнительный риск – 10 %. В то же время, частота обострений ХОБЛ, потребовавших антибактериальной терапии, в группе коморбидной патологии была ниже,чем в группе ХОБЛ без АГ (0,57 на больного в год против 0,76 на больного в год, $p = 0,002$), в то время как случаи обострений, потребовавших короткого курса терапии системными кортикостероидными препаратами или усиления бронхолитической терапии, напротив, преобладали в группе коморбидной патологии (0,12 на больного в год против 0,06 на больного в год, $p = 0,003$ и 1,09 против 0,71 на больного в год,

$p < 0,001$, соответственно).

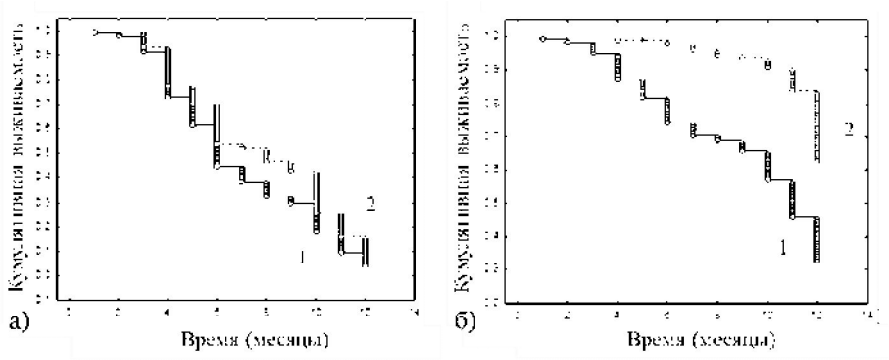
Таблица 3.1.1 – Риск обострений ХОБЛ у больных с ХОБЛ, коморбидной с АГ, ХОБЛ в сочетании с АГ и тяжелой легочной гипертензией, ХОБЛ с частыми обострениями и АГ

Сравниваемые подгруппы	Характеристика обострений	ОР	95 % ДИ
ХОБЛ и АГ/ХОБЛ	Частые обострения	1,22	0,96–1,6
	Обострения, требующие госпитализации	1,25	1,13–1,39
	Обострения, требующие терапии антибактериальными препаратами	0,66	0,49–0,89
	Обострения, требующие терапии системными ГКС	1,75	1,16–2,95
	Обострения, требующие только усиления бронхолитической терапии	1,36	1,24–1,49
ХОБЛ и АГ с тяжелой ЛГ/ХОБЛ и АГ без тяжелой ЛГ	Частые обострения	0,27	0,10–0,77
	Обострения, требующие госпитализации	0,74	0,66–0,88
	Обострения, требующие терапии антибактериальными препаратами	0,4	0,23–0,7
	Обострения, требующие терапии системными ГКС	ОР 0,8	0,31–2,08
	Обострения, требующие только усиления бронхолитической терапии	1,67	1,37–1,87
ХОБЛ с частыми обострениями и АГ /ХОБЛ с редкими обострениями и АГ	Обострения, требующие госпитализации	1,44	1,12–1,85
	Обострения, требующие терапии антибактериальными препаратами	1,03	0,79–1,34
	Обострения, требующие терапии системными ГКС	1,9	0,78–4,62
	Обострения, требующие только усиления бронхолитической терапии	0,76	0,69–0,84
ХОБЛ с частыми обострениями и АГ /ХОБЛ с частыми обострениями	Обострения, требующие госпитализации	1,3	1,10–1,38
	Обострения, требующие терапии антибактериальными препаратами	0,66	0,58–0,75
	Обострения, требующие терапии системными ГКС	1,9	1,2–3,02
	Обострения, требующие только усиления бронхолитической терапии	1,33	1,20–1,47

Для группы больных с ХОБЛ и АГ относительный риск обострений ХОБЛ, требующих лечения антибактериальными препаратами, равнялся 0,66 (95 % ДИ 0,49–0,89); снижение абсолютного дополнительного риска составило 17 %.

Относительный риск обострений, требующих лечения системными ГКС, был равен 1,75 (95 % ДИ 1,16–2,95); абсолютный дополнительный риск, обусловленный наличием коморбидной АГ, составил 3 %. Относительный риск обострений, требующих только интенсификации бронхолитической терапии, составил 1,36 (95 % ДИ 1,24–1,49), абсолютный дополнительный риск, обусловленный наличием коморбидной АГ равнялся 17 %.

Выживаемость без обострений ХОБЛ в течение первого года наблюдения составило в группе ХОБЛ, коморбидной с АГ, 9,6 %, тогда как в группе ХОБЛ без АГ – 16,0 % (рис. 3.1.1). Время до первого обострения в группе коморбидной патологии составило от 0,5 до 1 месяца, в то время как в группе ХОБЛ без коморбидности – от 2 до 3 месяца. При этом выживаемость без обострений, потребовавших госпитализации, в группе коморбидной патологии была значимо меньше, чем в группе ХОБЛ без АГ и составила в течение года 45,8 % против 84,0 % (рис. 3.1.1). Время до первой госпитализации в связи с обострением ХОБЛ в группе ХОБЛ и АГ равнялось 1 месяцу, в группе ХОБЛ без коморбидности 4 месяца.



Примечание: а) выживаемость без обострений; б) выживаемость без госпитализаций в связи с обострением ХОБЛ; + – цензурированный случай; ○ – завершенный случай; 1 – ХОБЛ и АГ 2 –ХОБЛ.

Рисунок 3.1.1 – Выживаемость без обострений ХОБЛ больных в группах ХОБЛ, коморбидной с АГ и ХОБЛ без АГ

Средняя продолжительность обострений у больных ХОБЛ в сочетании с АГ составила (14 ± 1,3) дня, в группе ХОБЛ – (10 ± 2,2) дня (p = 0,001).

Таким образом, у больных в группе с фенотипом ХОБЛ и АГ обострения ХОБЛ чаще требуют госпитализации, интервал между обострениями меньше по сравнению с группой изолированного течения ХОБЛ.

Распространенность основных клеточных эндотипов при обострениях основного заболевания не различалась при коморбидной патологии и изолированном течении ХОБЛ: так, в группе больных с фенотипом ХОБЛ и АГ частота эозинофильного воспаления равнялась 28 %, нейтрофильного – 72 %, в группе ХОБЛ – 26 % и 74 % соответственно (p = 0,6).

Клинико-функциональными параметрами, ассоциированными с выживаемостью без госпитализаций, в связи с обострением ХОБЛ оказались: наличие коморбидной АГ (увеличивает риск в 2 раза); СДЛА (увеличение на 1 мм рт. ст. уменьшает риск обострений, требующих госпитализаций, на 2,5 %); САТ (увеличение на 1 балл увеличивает риск обострений, требующих госпитализации на 8,9 %); ФОЕ (увеличение на 1 % увеличивает риск обострений, требующих госпитализации на 8,7 %); снижение ОФВ1 за год (снижение на 1 % увеличивает риск обострений, требующих госпитализации на 1,7 %) (табл. 3.1.2).

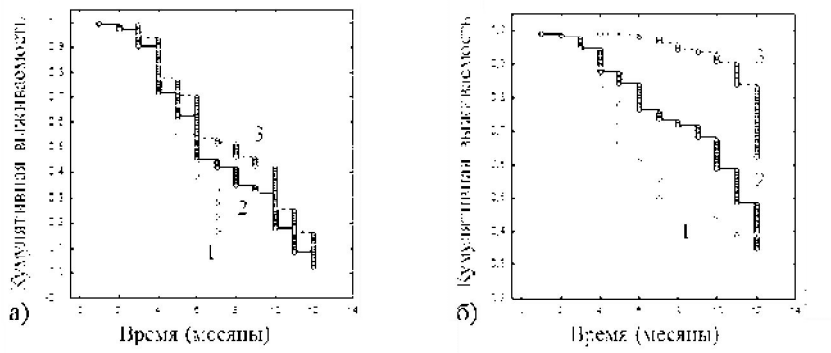
Таблица 3.1.2 – Клинико-функциональные параметры, ассоциированные с выживаемостью без госпитализаций в связи с обострением ХОБЛ (регрессионный анализ Кокса)

Предиктор	B	Стандартная ошибка	t	exp(B)	Wald	p
Коморбидная АГ	0,669	0,1738	3,85026	1,953	14,82452	0,0001
СДЛА, мм рт. ст.	–0,025	0,0102	–2,45363	0,975	6,02029	0,0141
САТ, баллы	0,086	0,0230	3,74055	1,089	13,99169	0,0002
ФОЕ, %	0,083	0,0251	3,31922	1,087	11,01721	0,0009
Снижение ОФВ1 в течение года, %	0,017	0,0083	1,98002	1,017	3,92046	0,0477

При стратификации группы больных с фенотипом ХОБЛ и АГ по тяжести ЛГ число всех обострений было меньше у больных ХОБЛ с тяжелой ЛГ и АГ, чем без таковой и составляло 49/76 человеко-лет против 979/525 человеко-лет ($p < 0,00001$). Возможно предполагать, что тяжелая ЛГ является мотивирующим фактором для участия пациента в регулярных лечебно-диагностических мероприятиях. Подтверждением сказанного явилось то, что доля пациентов с частыми обострениями ХОБЛ также оказалась значительно меньше у больных с коморбидной патологией при наличии тяжелой ЛГ, чем при СДЛА < 35 мм рт. ст. (17 % по сравнению с 62 %, $p = 0,0009$). Относительный риск частых обострений составил 0,27 (95 % ДИ 0,10–0,77), снижение абсолютного дополнительного риска равнялось 12 %.

Кроме того, у пациентов с фенотипом ХОБЛ и АГ при наличии тяжелой ЛГ было зафиксировано меньше обострений ХОБЛ, потребовавших госпитализации, чем при отсутствии тяжелой ЛГ (38 % против 50 %, $p = 0,051$), относительный риск составил 0,74 (95 % ДИ 0,66–0,88), снижение абсолютного дополнительного риска составило 22 % ($p < 0,00001$). Также у больных ХОБЛ с тяжелой ЛГ и АГ было зарегистрировано меньшее число обострений, потребовавших терапии антибактериальными средствами, чем у пациентов с СДЛА < 35 мм рт. ст. (20 % против 50 %, $p = 0,032$), относительный риск составил 0,4 (95 % ДИ 0,23–0,7), снижение абсолютного дополнительного риска на 30 % ($p < 0,00001$). Потребность в терапии обострений ХОБЛ системными ГКС с различными уровнями СДЛА существенно не различалась, ОР 0,8 (95 % ДИ 0,31–2,08), $p = 0,4$. Доля обострений, потребовавших только усиления бронхолитической терапии, оказалась больше в подгруппе ХОБЛ с тяжелой ЛГ и АГ, чем без таковой (80 % против 50 %, $p = 0,041$), ОР 1,67 (95 % ДИ 1,37–1,87), абсолютный дополнительный риск составил 30 % ($p < 0,00001$).

В течение первого года наблюдения выживаемость без обострений ХОБЛ достоверно не различалась у больных ХОБЛ, ХОБЛ с тяжелой ЛГ, коморбидной с АГ, ХОБЛ без тяжелой ЛГ в сочетании с АГ и составила (8,3, 1,4 и 2,0) % соответственно (рис. 3.1.2).



Примечание: а) выживаемость без обострений; б) выживаемость без госпитализаций в связи с обострением ХОБЛ; + – цензурированный случай; ○ – завершенный случай; 1 – ХОБЛ и АГ с тяжелой ЛГ, 2 – ХОБЛ и АГ без тяжелой ЛГ, 3 – ХОБЛ.

Рисунок 3.1.2 – Выживаемость без обострений больных ХОБЛ, коморбидной с АГ и ХОБЛ без АГ при стратификации по тяжести ЛГ

Время до первого обострения в подгруппе коморбидной патологии с тяжелой ЛГ составляло 3 месяца, в подгруппе коморбидной патологии без тяжелой ЛГ – 1 месяц и в подгруппе ХОБЛ без коморбидности – 3 месяца. Таким образом, возможно говорить о тенденции к увеличению выживаемости без обострений и времени до первого обострения в подгруппе ХОБЛ с тяжелой легочной гипертензией и АГ.

Выживаемость без обострений, требующих госпитализации (рис. 3.1.2), в течение года оказалась наибольшей в подгруппе ХОБЛ (47,4 %), ниже – в подгруппе ХОБЛ с тяжелой ЛГ и АГ (34,6 %), еще меньше – в подгруппе ХОБЛ без тяжелой ЛГ и в сочетании с АГ (24,9 %). Время до первой госпитализации в связи с обострением ХОБЛ составило 3 месяца в подгруппе ХОБЛ с тяжелой ЛГ и АГ, 4 месяца – в подгруппе ХОБЛ без коморбидности, 1 месяц – в подгруппе ХОБЛ без тяжелой ЛГ и в сочетании с АГ.

Средняя продолжительность обострений ХОБЛ в подгруппе ХОБЛ с тяжелой ЛГ и АГ составила (14 ± 3,6) дней, в подгруппе ХОБЛ без тяжелой ЛГ и в сочетании с (АГ – 13) ± 2,1 дней, в подгруппе ХОБЛ – (10 ± 2,2) дня ($p = 0,001$).

При стратификации по частоте обострений ХОБЛ, их структура в подгруппах оказалась следующей: число обострений в подгруппе ХОБЛ и АГ с частыми обострениями основного заболевания составило 901/342 человеко/лет, в подгруппе ХОБЛ с редкими обострениями и АГ – 128/259 человеко-лет, в подгруппе ХОБЛ с частыми обострениями – 605/236 человеко/лет и в подгруппе ХОБЛ с редкими обострениями – 158/265 человеко/лет. При этом различия достоверны между подгруппами с частыми и редкими обострениями (p = 0,036), различий между подгруппами коморбидной патологии и изолированной ХОБЛ установлено не было.

Число обострений ХОБЛ, потребовавших госпитализации, оказалось наибольшим в подгруппе ХОБЛ с частыми обострениями и АГ – 472/342 человеко/лет (52 % всех обострений в подгруппе), наименьшим – 46/259 человеко/лет – в подгруппе ХОБЛ с редкими обострениями и АГ (37 % всех обострений в подгруппе). В группе ХОБЛ число госпитализаций в связи с обострениями составило 244/236 человеко/лет в подгруппе ХОБЛ с частыми обострениями (40 % всех обострений в подгруппе) и 65/265 человеко/лет – в подгруппе ХОБЛ с редкими обострениями (41 % всех обострений в подгруппе). Риск госпитализации у больных ХОБЛ с частыми обострениями и АГ был повышен, относительно больных ХОБЛ с редкими обострениями и АГ, ОР 1,44 (95 % ДИ 1,12–1,85), абсолютная разность рисков +15 % (p = 0,002) и относительно больных ХОБЛ с частыми обострениями, ОР 1,3 (95 % ДИ 1,10‑1,38), абсолютная разность рисков + 12 %, p = 0,01.

Число обострений, требующих антибактериальной терапии, составило в подгруппе ХОБЛ с частыми обострениями и АГ 301/342 человеко-лет (33 % обострений в подгруппе), в подгруппе ХОБЛ с редкими обострениями и АГ 42/259 человеко-лет (32 % обострений в подгруппе), в подгруппе ХОБЛ с частыми обострениями 302/236 человеко-лет (50 % обострений в подгруппе), в подгруппе ХОБЛ с редкими обострениями 80/265 человеко/лет (51 % обострений в подгруппе). Риск обострений, требующих антибактериальной терапии, был одинаковым в подгруппах ХОБЛ с частыми и редкими обострениями и АГ, ОР

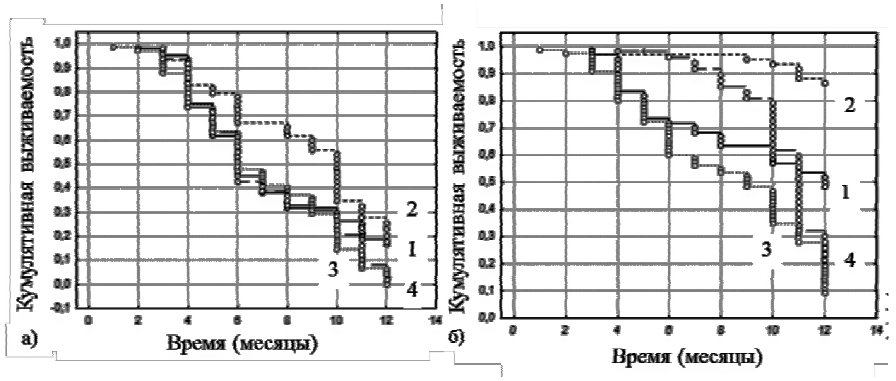
1,03 (95 % ДИ 0,79–1,34), p = 0,7, и снижен в группе ХОБЛ и АГ с частыми обострениями, по сравнению с ХОБЛ с частыми обострениями, ОР 0,66 (95 % ДИ 0,58–0,75), абсолютная разность рисков составила – 17 %.

Число обострений, требующих курса терапии системными ГКС в подгруппе ХОБЛ с частыми обострениями и АГ составила 67/342 человеко/лет (7,4 % обострений в подгруппе); в подгруппе ХОБЛ с редкими обострениями и АГ – 5/259 человеко/лет (3,9% обострений в подгруппе); в подгруппе ХОБЛ с частыми обострениями – 23/236 человеко-лет (3,8 % обострений в подгруппе); в подгруппе ХОБЛ с редкими обострениями 7/265 человеко/лет (4 % обострений в подгруппе). Риск обострений, требующих терапии системными ГКС, оказался одинаковым в подгруппах ХОБЛ с частыми и редкими обострениями и АГ, ОР 1,9 (95 % ДИ 0,78–4,62), (p = 0,3), и повышен в подгруппе ХОБЛ с частыми обострениями и АГ, по отношению к подгруппе ХОБЛ с частыми обострениями, ОР = 1,9 (95 % ДИ 1,2–3,02), абсолютная разность рисков +3,6 %, (p = 0,02).

Число обострений, требующих только усиления бронхолитической терапии, в подгруппе ХОБЛ с частыми обострениями и АГ составило 552/342 человеко-лет (61 % обострений в подгруппе); в подгруппе ХОБЛ с редкими обострениями и АГ – 102/259 человеко-лет (80 % обострений в подгруппе); в подгруппе ХОБЛ с частыми обострениями – 281/236 человеко-лет (46 % обострений в подгруппе); в подгруппе ХОБЛ с редкими обострениями – 75/236 человеко-лет (47 % обострений в подгруппе). В результате у больных ХОБЛ с частыми обострениями и АГ вероятность обострений, для лечения которых требуется только усиление бронхолитической терапии, оказалась сниженной относительно больных ХОБЛ с редкими обострениями и АГ, ОР составил 0,76 (95 % ДИ 0,69‑0,84), абсолютная разность рисков – 19 % (p = 0,01) и повышена относительно больных ХОБЛ с частыми обострениями, ОР 1,33 (95 % ДИ 1,20‑1,47), абсолютная разность рисков + 15 % (p = 0,2).

Выживаемость без обострений (рис. 3.1.3) в течение первого года наблюдения в подгруппах с частыми обострениями оказалась равна нулю, в подгруппе ХОБЛ с редкими обострениями и АГ – 12,1 %, в подгруппе ХОБЛ с

редкими обострениями – 12,0 % (p = 0,01).



Примечание: а) выживаемость без обострений; б) выживаемость без госпитализаций в связи с обострением ХОБЛ; + – цензурированный случай; ○ – завершенный случай; 1 – ХОБЛ с редкими обострениями и АГ, 2 – ХОБЛ с редкими обострениями, 3 – ХОБЛ с частыми обострениями и АГ, 4 – ХОБЛ с частыми обострениями.

Рисунок 3.1.3 – Выживаемость без обострений больных ХОБЛ, коморбидной с АГ и ХОБЛ без АГ при стратификации по частоте обострений

Время от начала наблюдения до первого обострения в подгруппе ХОБЛ с частыми обострениями и АГ составило 1 месяц, в подгруппе ХОБЛ с редкими обострениями и АГ – 2 месяца, в подгруппах ХОБЛ – 3 месяца. Таким образом, частота обострений ХОБЛ и наличие коморбидной АГ не оказывали значимого влияния на выживаемость без всех обострений у пациентов с ХОБЛ.

Выживаемость без обострений, требующих госпитализации (рис. 3.1.3), в подгруппе ХОБЛ с частыми обострениями и АГ была наименьшей – 5,4 %, увеличивалась в ряду ХОБЛ с частыми обострениями – 11,3 %, ХОБЛ с редкими обострениями и АГ – 42 %, ХОБЛ с редкими обострениями – 80,6 % (p = 0,00001). Время до первой госпитализации, в связи с обострением ХОБЛ, составило 1 месяц в подгруппе ХОБЛ с частыми обострениями и АГ, 3 месяца – в подгруппах с редкими обострениями и в подгруппе ХОБЛ с частыми обострениями.

Средняя продолжительность обострений в подгруппе ХОБЛ с частыми обострениями и АГ равнялась (13 ± 2,3) дня, в подгруппе ХОБЛ с редкими

обострениями и АГ – (12 ± 3,1) день, в подгруппе ХОБЛ с частыми обострениями – (11 ± 2,7) дней и в подгруппе ХОБЛ с редкими обострениями – (10 ± 1,6) дней (p = 0,06).

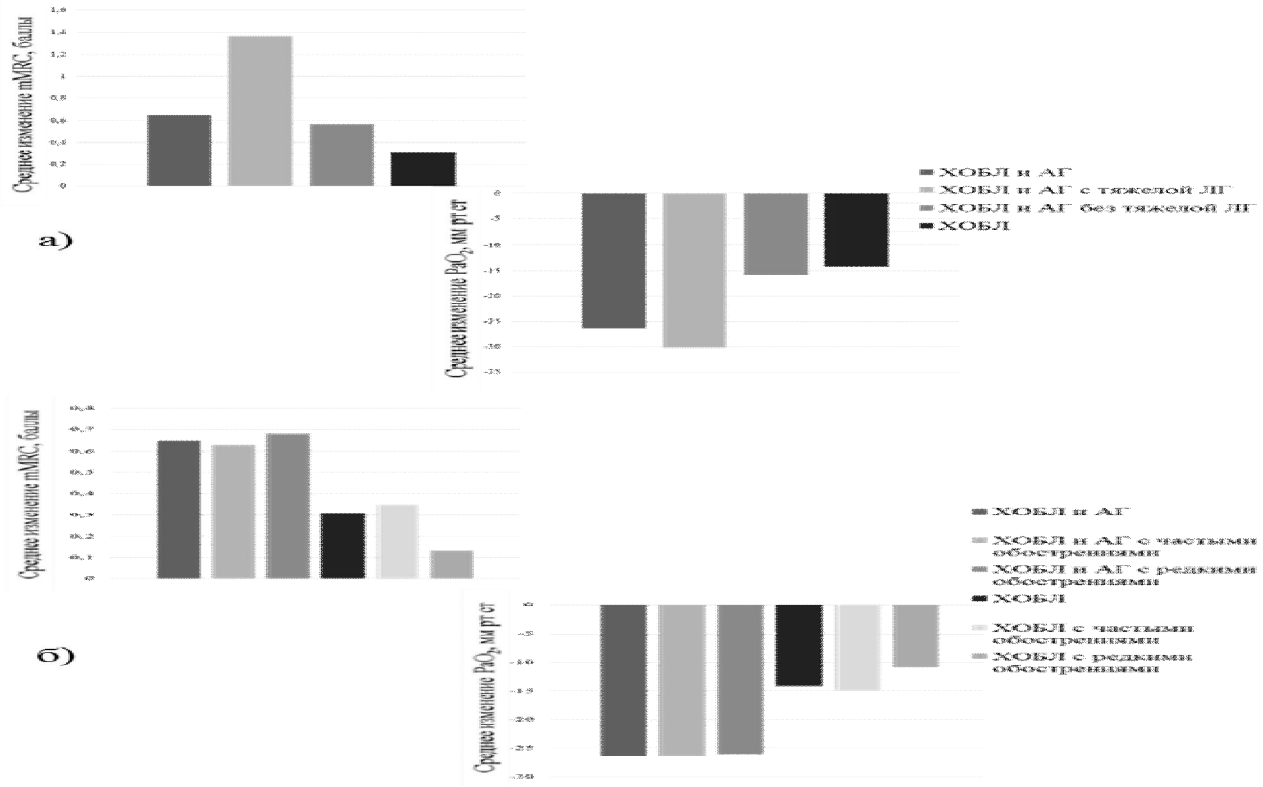
Таким образом, при одинаковом количестве всех обострений и доле больных с частыми обострениями, для фенотипа ХОБЛ в сочетании с АГ было характерно увеличение числа обострений ХОБЛ, потребовавших госпитализации; увеличение числа обострений, для купирования которых было необходимо назначение системных ГКС и, одновременно, большая доля обострений, для разрешения которых было достаточно только усиления бронхолитической терапии и уменьшение обострений, потребовавших антибактериальной терапии (табл. 3.1.1).

При стратификации по тяжести ЛГ было установлено, что для подгруппы ХОБЛ с тяжелой легочной гипертензией и АГ, относительно ХОБЛ без тяжелой ЛГ и в сочетании с АГ, были характерны редкие обострения, меньший риск госпитализаций в связи с обострением ХОБЛ, меньший риск обострений, требующих терапии антибактериальными препаратами, и большая вероятность обострений, для лечения которых требуются только бронхолитики. Анализ выживаемости показал, что вероятность развития любых обострений ХОБЛ в течение года в подгруппе ХОБЛ с тяжелой легочной гипертензией и АГ меньше, чем в двух других подгруппах. В то же время вероятность обострений, требующих госпитализации, у пациентов с ХОБЛ при тяжелой ЛГ и АГ меньше, чем в подгруппе коморбидной патологии при СДЛА < 35 мм рт. ст., но больше, чем при ХОБЛ без коморбидности. При стратификации по частоте обострений в подгруппе ХОБЛ с частыми обострениями и АГ число обострений оказалось большим, чем в подгруппе ХОБЛ с частыми обострениями. Для коморбидной патологии с частыми обострениями были характерны ситуации, требующие госпитализации; обострения, требующие короткого курса ГКС и ухудшения в состоянии пациентов, которые купировались только бронхолитиками.

Полученные результаты подтверждают данные регрессионного анализа,

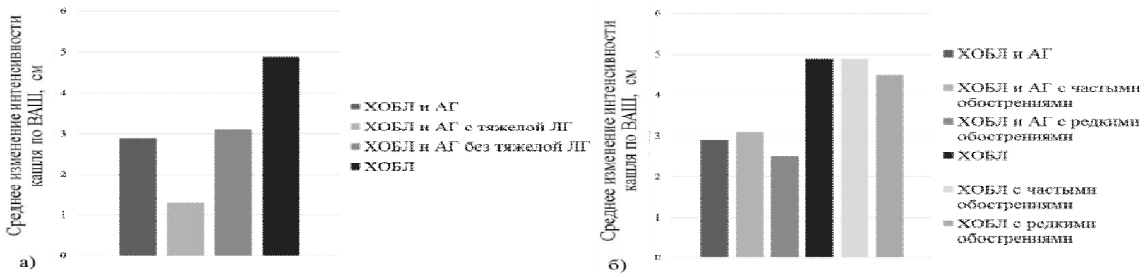
согласно которым с выживаемостью без обострений, требующих госпитализации, положительно ассоциированы: наличие коморбидной АГ, тяжесть симптомов ХОБЛ (CAT), легочная гиперинфляция (ФОЕ), прогрессирование ограничения воздушного потока (изменение ОФВ1) и отрицательно — наличие легочной гипертензии.

При анализе проявлений обострений ХОБЛ, потребовавших госпитализации, выявлены следующие различия между коморбидной формой патологии и ХОБЛ без АГ (рис. 3.1.4 и 3.1.5).



Примечание: а – стратификация по уровню ЛГ; б – стратификация по частоте обострений.

Рисунок 3.1.4 – Изменение параметров дыхательной недостаточности во время обострений с госпитализацией



Примечание: а – стратификация по уровню ЛГ, б – стратификация по частоте обострений.

Рисунок 3.1.5 – Изменение интенсивности кашля во время обострений с госпитализацией

Так, у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ наблюдали наибольшее усиление одышки – счет mMRC увеличился по отношению к уровню в стабильную фазу болезни на (0,65 ± 0,063) баллов, тогда как в группе ХОБЛ – на (0,31 ± 0,094) балл ($p = 0,018$). При стратификации по уровню ЛГ, в подгруппе ХОБЛ с тяжелой ЛГ и АГ наблюдали наибольшее усиление одышки во время обострения с госпитализацией – увеличение счета mMRC на (1,36 ± 0,045) баллов. В то же самое время в подгруппе ХОБЛ без тяжелой ЛГ и в сочетании с АГ изменения происходили на 0,56 ± 0,060 баллов, а в группе ХОБЛ – на (0,31 ± 0,094) балл ($p < 0,0001$). При стратификации по частоте обострений, увеличение счета mMRC, во время обострения с госпитализацией, составило (0,68 ± 0,120) баллов в подгруппе ХОБЛ с редкими обострениями и АГ; (0,63 ± 0,072) балла в подгруппе ХОБЛ с частыми обострениями и АГ; (0,13 ± 0,125) в подгруппе ХОБЛ с редкими обострениями и (0,35 ± 0,079) в подгруппе ХОБЛ с частыми обострениями ($p = 0,025$).

Парциальное напряжение кислорода артериальной крови во время обострения с госпитализацией снижалось по отношению к уровню в стабильную фазу болезни на (26,3 ± 0,31) мм рт. ст. в группе с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ и на (14,2 ± 0,31) мм рт. ст. в группе ХОБЛ без АГ($p = 0,014$). Стратификация по уровню ЛГ определила влияние этого параметра на тяжесть дыхательной

недостаточности при обострении ХОБЛ с госпитализацией: PaO_2 в подгруппе ХОБЛ с тяжелой ЛГ и АГ снижалось на (30,2 ± 0,97) мм рт. ст., в подгруппе ХОБЛ без тяжелой ЛГ и в сочетании с АГ – на (25,8 ± 0,29) мм рт. ст., в группе ХОБЛ – на (14,2 ± 0,31) мм рт. ст. ($p = 0,029$). При стратификации по частоте обострений снижение PaO_2 составило в подгруппе ХОБЛ с редкими обострениями и АГ (26,1 ± 0,53) мм рт. ст., в подгруппе ХОБЛ с частыми обострениями и АГ – (26,3 ± 0,38) мм рт. ст., в подгруппе ХОБЛ с редкими обострениями – (11,0 ± 0,43) мм рт. ст., в подгруппе ХОБЛ с частыми обострениями – (14,9 ± 0,24) мм рт. ст. ($p = 0,024$).

Усиление интенсивности кашля, наоборот, оказалось бóльшим в группе ХОБЛ без коморбидности – на (4,9 ± 0,16) см по ВАШ, тогда как в группе ХОБЛ и АГ – на (2,9 ± 0,12) см ($p < 0,0017$). При стратификации по тяжести ЛГ увеличение интенсивности кашля во время обострения с госпитализацией было наименьшим в подгруппе ХОБЛ с тяжелой ЛГ и АГ (на 1,3 ± 0,26) см, больше – в подгруппе ХОБЛ без тяжелой ЛГ и в сочетании с АГ (на 3,1 ± 0,12) см, наибольшим в группе ХОБЛ – на (4,9 ±0,16) ($p < 0,0016$). При стратификации по частоте обострений усиление интенсивности кашля во время обострения с госпитализацией оставалось достоверно ($p < 0,0001$) выше в подгруппах больных ХОБЛ с коморбидностью, чем без АГ, и составило в подгруппах: ХОБЛ с частыми обострениями и АГ – (3,1 ± 0,13) см, ХОБЛ с редкими обострениями и АГ – (2,5 ± 0,25) см, ХОБЛ с частыми обострениями – (4,9 ± 0,18) см, ХОБЛ с редкими обострениями – (4,5 ± 0,41) см.

Увеличение продукции мокроты во время обострения ХОБЛ с госпитализацией отмечали 34 (25 %) больных коморбидной патологией и 52 (48 %) больных ХОБЛ без АГ (ОР = 0,52, 95 % ДИ 0,37–0,74, абсолютная разность рисков –23 %). В подгруппе ХОБЛ с тяжелой ЛГ и АГ увеличение продукции мокроты во время обострения с госпитализацией было зафиксировано у 2 (11 %) больных, в подгруппе ХОБЛ без тяжелой ЛГ и в сочетании с АГ – у 50 (43 %) больных (ОР = 0,26, 95 % ДИ 0,07–0,98, абсолютная разность рисков – 32 %).

При стратификации по тяжести ЛГ и частоте обострений значимость

модели ANCOVA не ухудшилась.

Таким образом, обострения ХОБЛ с госпитализацией у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ, особенно при наличии тяжелой ЛГ, характеризовались наибольшей тяжестью дыхательной недостаточности, в то время как усиление кашля и продукции мокроты были незначительными. Частота обострений не влияла на тяжесть проявлений обострений в группе коморбидной патологии, в группе ХОБЛ при обострениях с госпитализацией, у больных с частыми обострениями тяжесть дыхательной недостаточности была выше, чем у больных с редкими обострениями. Указанное повзволяет говорить о том, что у больных ХОБЛ и АГ тяжесть гипоксемии во время обострения усугубляется снижением перфузии альвеол из-за легочной гипертензии.

3.2 Клиническая симптоматика и толерантность к физической нагрузке при фенотипе хронической обструктивной болезни легких в сочетании с артериальной гипертензией

Анализ симптомов ХОБЛ по вопроснику CAT показал, что тяжесть симптомов была больше в группе с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ по сравнению с больными ХОБЛ (табл. 3.2.1 и 3.2.2). Указание на выраженные симптомы ХОБЛ, согласно CAT $\geq$ 10, выявлялось у 128 пациентов первой группы (95 %) против 78 (72 %) – во второй ($p = 0{,}0016$).

Таблица 3.2.1 – Симптомы, толерантность к физической нагрузке и качество жизни больных при ХОБЛ в зависимости от коморбидности с АГ, включая дополнительную стратификацию по уровню ЛГ

Показатель	АГ и ХОБЛ (n=135)			ХОБЛ (n=108)	F	p
	Все больные	СДЛА > 35 мм рт.ст. (n = 18)	СДЛА < 35 мм рт.ст. (n = 117)			
CAT	14,7 ± 0,34	19,2 ± 0,89	14,0 ± 0,33	11,6 ± 0,27	19,118	p < 0,0001
mMRC, баллы	2,0 ± 0,04	2,4 ± 0,12	1,9 ± 0,04	1,5 ± 0,06	5,166	p< 0,0001[1]
ТШХ, м	357,9 ± 3,06	298,5 ± 12,02	367,1 ± 1,97	391,9 ± 2,93	18,360	p < 0,0001[1]
Кашель, см ВАШ	4,7 ± 0,11	3,1 ± 0,36	5,0 ± 0,09	5,8 ± 0,05	58,191	p < 0,0001[1]
SGRQ	57,6 ± 0,95	66,3 ± 2,57	56,3 ± 0,97	43,3 ± 1,22	44,242	p < 0,0001[1]

Примечания:

1 – различия достоверны между всеми группами;

2 – различия достоверны между группами ХОБЛ и АГ и ХОБЛ;

3 – различия достоверны между группами ХОБЛ и АГ с тяжелой ЛГ и ХОБЛ;

4 – различия достоверны между группами ХОБЛ и АГ с тяжелой ЛГ и ХОБЛ и АГ без тяжелой ЛГ. Достоверность различий с учетом возраста, длительности АГ или ХОБЛ, частоты обострений ХОБЛ, значения индекса пачка-лет.

Тяжесть одышки, согласно mMRC, также оказалась выше у больных коморбидной патологией, чем без таковой, составляя (2,0 ± 0,04) и (1,5 ± 0,06) балла соответственно (p = 0,0023). Доля больных, испытывающих тяжелую одышку (mMRC 2–4 балла) в группе ХОБЛ и АГ, равнялась 121 (90 %), тогда как в группе ХОБЛ без АГ – 59 (55 %) (p = 0,012). У больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ оказалась ниже толерантность к физической нагрузке: результат ТШХ составил (357,9 ± 3,06) м, тогда как в группе ХОБЛ без АГ – (391,9 ± 2,93) м (p < 0,029).

Тяжесть кашля, оцениваемая по ВАШ, наоборот, оказалась меньше при коморбидной патологии, чем при ХОБЛ без АГ, и составила (4,7 ± 0,11) и (5,8 ± 0,05) см соответственно (p = 0,023). Все больные с симптомом «кашель» отмечали отхождение мокроты, но малопродуктивный кашель наблюдался чаще в

группе ХОБЛ и АГ, чем в группе ХОБЛ без коморбидности: у 28 (21 %) и 11 (10 %) больных соответственно (p = 0,04).

Таблица 3.2.2 – Симптомы, толерантность к физической нагрузке и качество жизни больных при ХОБЛ в зависимости от коморбидности с АГ. Стратификация групп ХОБЛ и АГ и ХОБЛ без коморбидности по частоте обострений

Показатель	АГ и ХОБЛ (n = 135)			ХОБЛ (n = 108)			p
	Все больные группы	Частые обострения ХОБЛ (n = 74)	Редкие обострения ХОБЛ (n = 61)	Все больные группы	Частые обострения ХОБЛ (n = 49)	Редкие обострения ХОБЛ (n = 59)	
1	2	3	4	5	6	7	10
CAT	14,7 ± 0,34	16,3 ± 0,35	12,8 ± 0,53	11,6 ± 0,27	13,7 ±0,30	9,9 ±0,28	$p < 0,0001^{1}$
mMRC, баллы	2,0 ± 0,04	2,0 ± 0,03	1,9 ± 0,08	1,5 ± 0,06	2,0 ±0,04	1,2 ± 0,08	$p < 0,0001^{2,4,6}$
ТШХ, м	357,9 ± 3,06	357,5 ± 2,70	358,4 ± 6,06	391,9 ± 2,93	383,3 ± 2,77	399,0 ± 4,74	$p < 0,0001^{2,3,4,6}$
Кашель, см ВАШ	4,7 ± 0,11	5,2 ± 0,11	4,3 ±0,17	5,8 ± 0,05	6,3 ± 0,05	5,5 ± 0,05	$p < 0,0001^{1}$
SGRQ	57,6 ± 0,95	60,0 ± 1,29	54,6 ± 1,31	43,3 ± 1,22	45,9 ± 2,04	41,2 ± 1,46	$p < 0,0001^{1}$

Примечания:

1 – различия достоверны между всеми группами;

2 – различия достоверны между группами ХОБЛ и АГ и ХОБЛ;

3 – различия достоверны между группами ХОБЛ с частыми обострениями и АГ и ХОБЛ с частыми обострениями;

4 – различия достоверны между группами ХОБЛ с редкими обострениями и АГ и ХОБЛ с редкими обострениями;

5 – различия достоверны между группами ХОБЛ с частыми обострениями и АГ и ХОБЛ с редкими обострениями и АГ;

6 – различия достоверны между группами ХОБЛ с частыми обострениями и ХОБЛ с редкими обострениями. Достоверность различий с учетом возраста, длительности АГ или ХОБЛ, значения индекса пачка-лет.

Наличие коморбидной АГ статистически и клинически значимо ухудшало качество жизни больных: расчет SGRQ в группе коморбидной патологии составлял (57,6 ± 0,95) баллов, в группе ХОБЛ без коморбидности – только (43,3 ± 1,22) балла (p = 0,016).

При анализе ковариат (см. приложение А табл. 3.2.3) определено, что кроме наличия коморбидной АГ, на тяжесть симптомов, оцененную при помощи вопросника CAT, наибольшее влияние оказывала частота обострений ХОБЛ, которая объясняла 27,6 % дисперсии (разброса значений случайной величины, относительно её математического ожидания), что больше влияния коморбидной АГ(7,6 %). Однонаправленная картина выявлялась в отношении влияния частоты обострений ХОБЛ на тяжесть одышки по mMRC (объясняла 16,1 % дисперсии, наличие коморбидной АГ – только 2,2 %) и тяжести кашля (объясняла 12,7 % дисперсии, наличие коморбидной АГ – 19,8 %), значение SGRQ (объясняла 4,2 % дисперсии, наличие коморбидной АГ – 15,8 %). На результат SGRQ влияла также продолжительность АГ (объясняла 1,9 % дисперсии).

При дополнительной стратификации по тяжести ЛГ (табл. 3.2.1) значение индекса CAT и mMRC было наибольшим в подгруппе ХОБЛ с тяжелой ЛГ и АГ, тогда как результаты ТШХ оказались наименьшими. Одновременно тяжесть кашля по ВАШ у больных ХОБЛ с тяжелой ЛГ и АГ была меньше, чем в сравниваемых подгруппах. Наличие тяжелой ЛГ определяло дальнейшее ухудшение качества жизни больных, счет SGRQ в данной подгруппе оказался наибольшим. При стратификации по тяжести ЛГ значимость модели ANCOVA не ухудшилась.

При дополнительной стратификации по частоте обострений (табл. 3.2.2) значение CAT было наибольшим в подгруппе ХОБЛ с частыми обострениями и АГ, далее, в порядке убывания: в подгруппах ХОБЛ с частыми обострениями, ХОБЛ с редкими обострениями и АГ, ХОБЛ с редкими обострениями. Тяжесть одышки по mMRC в подгруппах ХОБЛ с частыми и редкими обострениями и АГ не различалась, у больных ХОБЛ с частыми обострениями была больше, чем при ХОБЛ с редкими обострениями. Также не было отличий по этому показателю

между подгруппами ХОБЛ с частыми обострениями и АГ и ХОБЛ с частыми обострениями ($p = 0,8$). В подгруппе ХОБЛ с редкими обострениями и АГ значение mMRC оказалось выше, чем в подгруппе ХОБЛ с редкими обострениями ($p = 0,0016$).

Таким образом, частота обострений не влияла на тяжесть одышки в группе ХОБЛ и АГ, что можно обьяснить нивелированием различий за счет различных механизмов формирования одышки в сравниваемых группах: у пациентов с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ – за счет вентиляционных нарушений и сосудистого компонента, так как тяжелая ЛГ, усиливающая одышку, в этой группе ассоциирована с редкими обострениями. В то же время у больных ХОБЛ без коморбидности развитие одышки происходит, преимущественно, за счет вентиляционных нарушений, ассоциированных с частыми обострениями. Снижение толерантности к физической нагрузке по результатам ТШХ в подгруппах с частыми и редкими обострениями группы ХОБЛ и АГ было одинаковым, возможно, за счет влияния сосудистого компонента в подгруппе ХОБЛ с редкими обострениями и АГ. У больных ХОБЛ с частыми обострениями переносимость физических нагрузок была значимо хуже, чем у больных с редкими обострениями ХОБЛ. При включении СДЛА в модель в качестве ковариаты было подтверждено ее влияние на показатели mMRC и результаты ТШХ: для mMRC СДЛА объясняла 8 % дисперсии, исследуемая подгруппа – 31 % ($p < 0,0001$), для ТШХ СДЛА объясняла 34 % дисперсии, исследуемая подгруппа – 20 % ($p < 0,0001$). Кашель был наиболее интенсивным в подгруппе ХОБЛ с частыми обострениями, меньше – в подгруппе ХОБЛ с редкими обострениями и ХОБЛ с частыми обострениями и АГ, наименее интенсивным – в подгруппе ХОБЛ с редкими обострениями и АГ. Обострения ХОБЛ влияли на качество жизни обследованных: результат SGRQ был наибольшим у больных ХОБЛ с частыми обострениями и АГ, уменьшаясь в ряду ХОБЛ с редкими обострениями и АГ, ХОБЛ с частыми обострениями и ХОБЛ с редкими обострениями. При стратификации по частоте обострений значимость модели ANCOVA не ухудшилась.

При изучении суточного ритма симптомов между группами больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ и ХОБЛ без АГ было установлено следующее: одышку утром ощущали 55 % больных группы ХОБЛ и АГ и 53 % больных группы ХОБЛ (p = 0,3), днем – (98,5 и 96) % (p = 0,4), вечером (61 и 62) % (p = 0,6), ночью – (28 и 30) % соответственно (p = 0,4). Кашель утром наблюдали у 97 % больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ и у 98 % больных ХОБЛ без АГ (p = 0,8), днем у 32 и 35 % больных (p = 0,2), вечером у (34 и 35) % больных (p = 0,7), ночью у (30 и 33) % больных (p = 0,3) соответственно.

Таким образом, клиническая картина у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ, по сравнению с ХОБЛ без коморбидности, носит более тяжелый характер, что проявляется в больших значениях САТ и степени тяжести одышки на фоне худшей переносимости физической нагрузки, что в комплексе ухудшает качество жизни пациентов. При этом наименее позитивные показатели были зафиксированы в подгруппе ХОБЛ с тяжелой легочной гипертензией и АГ; для подгруппы ХОБЛ с частыми обострениями и АГ были характерны значительная тяжесть симптомов по САТ и снижение качества жизни, а также большая, по сравнению с ХОБЛ с редкими обострениями и АГ, интенсивность кашля.

При анализе данных суточного профиля артериального давления оказалось, что в группе изолированной АГ встречались, преимущественно, пациенты с физиологическим типом «dippers» (51,9 %), в то время как «non-dippers», «night‑pickers» и «over-dippers» встречались в (33,3, 9,3 и 5,6) % случаев соответственно (табл. 3.2.4).

Таблица 3.2.4 – Распределение типов СПАД у больных в исследуемых группах (%)

Показатель	Группа АГ (n = 117)	Группа ХОБЛ (n = 108)	Группа ХОБЛ + АГ (n = 135)
«dippers»	51,8°	65,4^	34,5 ^°
«non-dippers»	33,3	34,6	45,5^°
«night-pickers»	9,3	—	16,4^°
«over-dippers»	5,6	—	3,6^°

Примечание: ^ – критерий достоверности отличий от группы АГ ($p < 0,05$); ° – критерий достоверности отличий от группы ХОБЛ ($p < 0,05$).

У больных ХОБЛ гемодинамический вариант СПАД «dippers» регистрировался у 65,4 % больных, в то же время у 34,6 % пациентов – тип «non‑dippers».

Наибольшие изменения имели место в группе больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ, в которой у 45,5 % больных преобладал неблагоприятный вариант СПАД «non-dippers», тогда как физиологический тип «dippers» – только у 34,6 %, а тип СПАД АД «night-pickers» и «over-dippers» – у (16,4 и 3,6) % больных соответственно. Частота типов СПАД «non-dippers» и «night-pickers» среди пациентов с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ регистрировалась в (1,4 и 1,8) раза чаще, чем в группе АГ ($p < 0,05$), в то время, как тип «dippers», напротив, реже, чем в группе АГ и группе ХОБЛ в 1,5 и 1,9 раза соответственно ($p < 0,05$), что свидетельствовало об увеличении степени сердечно-сосудистого риска.

3.3 Состояние функции легких при фенотипе хронической обструктивной болезни легких в сочетании с артериальной гипертензией

Исследование показателей спирометрии, бодиплетизмографии и газового состава артериальной крови показало следующее (табл. 3.3.1 и 3.3.2): тяжесть бронхообструкции по ОФВ1 % оказалась одинаковой у больных ХОБЛ в

сочетании с АГ и только ХОБЛ, составляя (69,0 ± 0,63 и 68,6 ± 0,70) % соответственно. Однако снижение ОФВ1 % в течение года в группе с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ оказалось бóльшим, чем ХОБЛ без коморбидности, и составило (64,9 ± 0,63) против (59,2 ± 1,18) % соответственно, определяя тенденцию к большему ограничению воздушного потока при коморбидной форме патологии в дальнейшем.

Показатели ФОЕ, ООЛ и ООЛ/ОЕЛ оказались значимо выше в группе больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ по сравнению с ХОБЛ, свидетельствуя о более высокой динамической и статической легочной гиперинфляции, что может объяснять тяжелую одышку и низкую толерантность к физической нагрузке у данной группы пациентов.

Таблица 3.3.1 – Вентиляционная функция легкиху больных ХОБЛ в зависимости от коморбидности с АГ,включая дополнительную стратификацию по уровню ЛГ

Показатель	АГ и ХОБЛ (n = 135)			ХОБЛ (n = 108)	F	p
	Все больные группы	СДЛА > 35 мм рт.ст. (n = 18)	СДЛА < 35 мм рт. ст. (n = 117)			
1	2	3	4	5	6	7
ОФВ1, %	69,0 ± 0,63	65,8 ± 1,73	69,5 ± 0,66	68,6± 0,70	0,066	p = 0,7
Снижение ОФВ1 в течение года, мл	64,9 ± 0,63	70,0 ± 1,78	64,1 ± 0,64	59,2 ± 1,18	4,150	p = 0,0431
ФОЕ, %	135,1 ± 0,40	131,8 ± 0,52	135,6 ± 0,44	132,3± 0,21	7,182	$p = 0,008^{2,4}$
ООЛ, %	172,1± 0,80	169,2 ± 0,92	172,6 ±0,91	163,7± 0,37	28,152	$p < 0,0001^{2,3}$
ОЕЛ, %	131,5± 0,42	132,9± 1,06	131,3 ± 0,45	129,8± 0,32	0,754	p = 0,4
ООЛ/ОЕЛ, %	45,3 ± 0,48	45,0 ±0,77	45,4 ± 0,55	40,1 ± 0,51	39,376	$p < 0,0001^{2,3}$
PaO_2, мм рт. ст.	75,2 ± 0,62	60,3 ±1,57	77,5 ± 0,35	84,5 ± 0,50	48,104	$p < 0,0001^{1}$
$PaCO_2$, мм рт. ст.	38,7 ± 0,28	43,6 ± 0,59	38,0 ± 0,25	38,2 ± 0,29	2,743	$p < 0,0001^{3,4}$
pH, ед.	7,38± 0,003	7,38 ± 0,008	7,39 ± 0,003	7,39± 0,003	0,116	p = 0,45

Примечания:

1 – различия достоверны между всеми группами;

2 – различия достоверны между группами ХОБЛ и АГ и ХОБЛ;

3 – различия достоверны между группами ХОБЛ и АГ с тяжелой ЛГ и ХОБЛ;

4 – различия достоверны между группами ХОБЛ с тяжелой ЛГ и АГ и ХОБЛ и АГ без тяжелой ЛГ. Достоверность различий с учетом возраста, длительности АГ или ХОБЛ, частоты обострений ХОБЛ, значения индекса пачка-лет.

Таблица 3.3.2 – Вентиляционная функция легкиху больных ХОБЛ в зависимости от коморбидности с АГ. Стратификация групп ХОБЛ и АГ и ХОБЛ по частоте обострений

Показатель	АГ и ХОБЛ (n = 135)			ХОБЛ (n = 108)			p
	Все больные группы	Частые обострения ХОБЛ (n = 74)	Редкие обострения ХОБЛ (n = 61)	Все больные группы	Частые обострения ХОБЛ (n = 49)	Редкие обострения ХОБЛ (n = 59)	
1	2	3	4	5	6	7	8
ОФВ1, %	69,0 ± 0,63	66,0 ± 0,89	71,4 ±0,77	68,6± 0,70	66,5 ± 0,87	71,1± 1,10	$p < 0,0001^{5,6}$
Изменение ОФВ1 в течение года, мл	64,9 ± 0,63	69,6 ± 1,21	62,9± 0,98	59,2 ± 1,18	66,5 ± 0,76	50,5 ± 0,95	$p < 0,0001^{2,4,6}$
ФОЕ, %	135,1 ± 0,40	136,9 ± 0,42	133,0 ± 0,63	132,3± 0,21	134,1± 0,19	130,8 ±0,20	$p < 0,0001^{1}$
ООЛ, %	172,1 ±0 ,80	177,0 ± 1,37	168,2 ± 0,65	163,7± 0,37	164,0± 0,45	163,3± 0,63	$p < 0,0001^{2,3,4,5}$
ОЕЛ, %	131,5 ± 0,42	131,2 ± 0,40	131,9 ± 0,81	129,8± 0,32	132,9± 0,31	127,3± 0,17	$p < 0,0001^{6}$
ООЛ/ОЕЛ	45,3 ± 0,48	49,2 ± 0,68	42,2 ± 0,41	40,1±0,51	40,3 ± 0,33	39,7 ± 0,43	$p < 0,0001^{2,3,4,5}$
PaO_2, мм рт. ст.	75,2 ± 0,62	76,7 ± 0,48	73,5±1,24	84,5±0,50	84,2 ± 0,79	84,7 ± 0,66	$p < 0,0001^{2,3,4}$
$PaCO_2$, мм рт. ст.	38,7 ± 0,28	38,6 ± 0,37	39,0± 0,44	38,2±0,29	36,9 ±0,19	39,4 ± 0,46	P = 0,2
pH, ед.	7,38± 0,003	7,39 ±0,003	7,40± 0,004	7,39 ± 0,003	7,39± 0,005	7,39± 0,004	P = 0,5

Примечания:

1 – различия достоверны между всеми группами;

2 – различия достоверны между группами ХОБЛ и АГ и ХОБЛ;

3 – различия достоверны между группами ХОБЛ с частыми обострениями и АГ и ХОБЛ с частыми обострениями;

4 – различия достоверны между группами ХОБЛ с редкими обострениями и АГ и ХОБЛ с редкими обострениями;

5 – различия достоверны между группами ХОБЛ с частыми обострениями и АГ и ХОБЛ с редкими обострениями и АГ;

6 – различия достоверны между группами ХОБЛ с частыми обострениями и ХОБЛ с редкими обострениями. Достоверность различий с учетом возраста, длительности АГ или ХОБЛ, значения индекса пачка-лет.

Парциальное напряжение кислорода в артериальной крови было значимо меньше в группе с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ по сравнению с группой ХОБЛ, тогда как различий парциального давления углекислого газа и pH выявлено не было.

При оценке ковариат (см. приложение Б табл. 3.3.3) на все показатели вентиляционной функции легких влияла частота обострений, которая объясняла 12,6 % дисперсии ОФВ1 %, 29 % дисперсии – снижения ОФВ1 %, 23 % дисперсии – ФОЕ, 12,7 % дисперсии – ООЛ, 15,1 % дисперсии – ОЕЛ, 30 % дисперсии – ООЛ/ОЕЛ.

При дополнительной стратификации по тяжести легочной гипертензии СДЛА не влияла на ОФВ1 %, но в подгруппе ХОБЛ с тяжелой ЛГ и АГ наблюдалось наибольшее снижение ОФВ1 % в течение года, при меньших сдвигах – в подгруппе ХОБЛ без тяжелой ЛГ и в сочтенаии с АГ и минимальных – в группе ХОБЛ (табл. 3.3.1). Тяжесть динамической легочной гиперинфляции у больных ХОБЛ с тяжелой ЛГ и АГ оказалась меньше, чем у больных коморбидной патологией без тяжелой ЛГ и была сопоставима с показателями группы ХОБЛ. На показатели ОЕЛ, ООЛ и ООЛ/ОЕЛ стратификация по тяжести ЛГ влияния не оказывала. Для подгруппы ХОБЛ с тяжелой ЛГ и АГ были характерны наименьшие значения парциального напряжения кислорода в артериальной крови при наибольших значениях $PaCO_2$, не выходящих за пределы референсных значений.

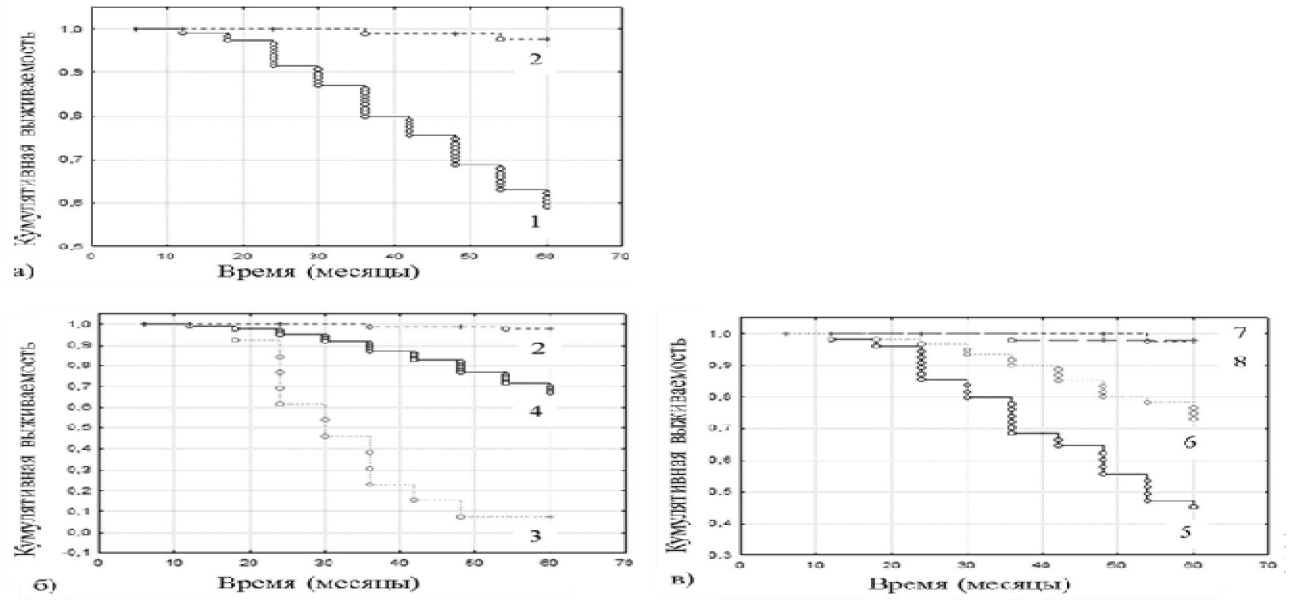
При стратификации по тяжести ЛГ значимость модели ANCOVA не ухудшилась.

При дополнительной стратификации по частоте обострений ОФВ1 % была меньше в подгруппах с частыми обострениями без различий между группами ХОБЛ и АГ и ХОБЛ без АГ (табл. 3.3.2). Скорость снижения ОФВ1 % была наибольшей в подгруппе ХОБЛ с частыми обострениями и АГ, уменьшаясь в ряду от ХОБЛ с частыми обострениями до ХОБЛ с редкими обострениями в сочетании с АГ и ХОБЛ с редкими обострениями. Показатель ФОЕ (динамическая гиперинфляция) был значимо выше в подгруппах с частыми обострениями с

максимальными значениями у пациентов ХОБЛ и АГ. Однонаправленные сдвиги касались и показателей статической гиперинфляции (ООЛ и ООЛ/ОЕЛ) и были наибольшими в подгруппе ХОБЛ с частыми обострениями и АГ, не различаясь между подгруппами ХОБЛ с частыми и редкими обострениями.

При стратификации по частоте обострений значимость модели ANCOVA не ухудшилась.

Пятилетняя выживаемость пациентов без нарушений напряжения кислорода в артериальной крови (гипоксемии) оказалась значимо меньше в группе ХОБЛ и АГ (62,9 %), по сравнению с группой ХОБЛ без АГ (97,8 %) (рис. 3.3.1).



Примечание: а) в группах коморбидная патология и ХОБЛ; б) при стратификации по тяжести ЛГ; в) при стратификации по частоте обострений; + – цензурированный случай; ○ – завершенный случай; 1 – ХОБЛ и АГ; 2 – ХОБЛ; 3 – ХОБЛ с тяжелой ЛГ и АГ; 4 – ХОБЛ и АГ без тяжелой ЛГ; 5 – ХОБЛ с редкими обострениями и АГ; 6 — ХОБЛ с частыми обострениями и АГ; 7 – ХОБЛ с редкими обострениями; 8 – ХОБЛ с частыми обострениями.

Рисунок 3.3.1 – Пятилетняя выживаемость без гипоксемии

При стратификации по тяжести ЛГ наименьшая выживаемость больных без нарушений напряжения кислорода в артериальной крови определена в подгруппе

ХОБЛ с тяжелой ЛГ и АГ (7,7 %), тогда как в подгруппе ХОБЛ без тяжелой ЛГ и в сочетании с АГ этот показатель составил 71,2 % ($p < 0,0001$). При стратификации по частоте обострений в группе ХОБЛ различий выживаемости в течение 5 лет зафиксировано не было (97,8%), тогда как в группе коморбидной патологии наименьшее значение показателя регистрировалось в подгруппе с редкими обострениями ХОБЛ, по сравнению с подгруппой ХОБЛ с частыми обострениями и в сочетании с АГ (46,9 и 78,1 % соответственно, $p < 0,0001$).

Полученные сведения позволяют предположить, что снижение PaO_2 характерно для коморбидной формы патологии ХОБЛ и АГ, в первую очередь для пациентов ХОБЛ с тяжелой легочной гипертензией и АГ, у большинства из которых наблюдались редкие обострения основного заболевания.

В регрессионном анализе (табл. 3.3.4) выживаемость пациентов без нарушений напряжения кислорода в артериальной крови оказалась ассоциирована с наличием коморбидной АГ (увеличивает риск гипоксемии в 16,7 раза), СДЛА (увеличение на 1 мм рт. ст. увеличивает риск гипоксемии в 1,11 раза), mMRC (увеличение на 1 балл увеличивает риск гипоксемии в 3,2 раза).

Таблица 3.3.4 – Клинико-функциональные параметры, ассоциированные с выживаемостью без гипоксемии (регрессионный анализ Кокса)

Предиктор	B	Стандартная ошибка	t	exp(B)	Wald	p
Коморбидная АГ	2,8177	0,731657	3,851092	16,73797	14,83091	0,000118
СДЛА, мм рт. ст.	0,1091	0,015133	7,210873	1,11530	51,99668	0,000000
mMRC, баллы	1,1586	0,236491	4,899093	3,18544	24,00111	0,000001

Таким образом, особенностями вентиляционной функции легких при фенотипе ХОБЛ в сочетании с АГ являются: наибольшая скорость снижения ОФВ1 % и наиболее высокие значения ФОЕ, ООЛ и ООЛ/ОЕЛ. Следует отметить, что изменения легочных объемов во всех исследуемых группах были в пределах

умеренной степени тяжести [33]. В подгруппе ХОБЛ с тяжелой ЛГ и АГ наблюдали наибольшее снижение ОФВ1 % в течение года и наибольшую тяжесть гипоксемии при меньшей тяжести динамической легочной гиперинфляции. Особенностями подгруппы ХОБЛ с частыми обострениями и АГ явились: тяжесть ограничения воздушного потока, значительная скорость снижения ОФВ1 %, наиболее высокие значения ФОЕ, ООЛ и ООЛ/ОЕЛ.

3.4 Прогностические индексы и системные проявления при фенотипе хронической обструктивной болезни легких в сочетании с артериальной гипертензией

Исследование индекса BODE позволило выявить статистически достоверные различия между исследуемыми группами (табл. 3.4.1 и 3.4.2): показатель оказался выше в группе ХОБЛ и АГ, по сравнению с группой ХОБЛ, и составлял (1,7 ± 0,08) баллов против (1,1 ± 0,08) баллов соответственно ($p = 0,024$). Ковариаты не оказывали значимого влияния на данный показатель.

При стратификации по тяжести ЛГ наибольшее значение BODE было зарегистрировано в группе ХОБЛ с тяжелой ЛГ и АГ, далее снижалось в ряду от ХОБЛ без тяжелой ЛГ в сочетании с АГ до ХОБЛ. Стратификация по тяжести ЛГ увеличивала значимость модели ANCOVA.

Таблица 3.4.1 – Значение индекса BODE в зависимости от коморбидности с АГ, включая дополнительную стратификацию по уровню ЛГ

Показатель	АГ и ХОБЛ (n = 135)			ХОБЛ (n = 108)	F	p
	Все больные	СДЛА > 35 мм рт. ст. (n = 18)	СДЛА < 35 мм рт. ст. (n = 117)			
BODE, баллы	1,7 ± 0,08	3,0 ± 0,27	1,5 ± 0,06	1,1 ± 0,08	5,092	p = 0,025[1]
Активная клеточная масса, %	110,1 ± 12,55	110,3 ± 9,12	110,8 ± 12,83	112,8 ± 19,51	70,089	p < 0,0001[2,3]

Примечания:

1 – различия достоверны между всеми группами;

2 – различия достоверны между группами ХОБЛ и АГ и ХОБЛ;

3 – различия достоверны между группами ХОБЛ и АГ с тяжелой ЛГ и ХОБЛ;

4 – различия достоверны между группами ХОБЛ и АГ с тяжелой ЛГ и ХОБЛ и АГбез тяжелой ЛГ. Достоверность различий с учетом возраста, длительности АГ или ХОБЛ, частоты обострений ХОБЛ, значения индекса пачка-лет.

При стратификации по частоте обострений между подгруппами ХОБЛ с частыми и редкими обострениями при наличии коморбидной патологии различий зафиксировано не было (табл. 3.4.2). У больных ХОБЛ с частыми обострениями значения BODE оказались выше, чем при редких обострениях. При этом индекс BODE в группе ХОБЛ и АГ имел большие значения, чем в группе ХОБЛ без АГ; значимость модели ANCOVA при этом не ухудшилась.

Таблица 3.4.2 – Значение индекса BODE в зависимости от коморбидности с АГ. Стратификация групп ХОБЛ и АГ и ХОБЛ без коморбидности по частоте обострений ХОБЛ

Показатель	АГ и ХОБЛ (n = 135)			ХОБЛ (n = 108)			p
	Все больные группы	Частые обострения ХОБЛ (n = 74)	Редкие обострения ХОБЛ (n = 61)	Все больные группы	Частые обострения ХОБЛ (n = 49)	Редкие обострения ХОБЛ (n = 59)	
1	2	3	4	5	6	7	8
BODE	1,7 ± 0,08	1,8 ± 0,13	1,6 ± 0,09	1,1 ± 0,08	1,3 ± 0,1	0,8 ± 0,13	$p=0,025^{2,3,4,6}$
Активная клеточная масса, %	111,5 ± 12,55	109,3 ± 13,62	114,3 ± 11,54	112,8 ± 19,51	111,4 ± 18,48	113,1 ± 19,84	$p< 0,0001^{2,3,5}$

Примечания:

1 – различия достоверны между всеми группами;

2 – различия достоверны между группами ХОБЛ и АГ и ХОБЛ;

3 – различия достоверны между группами ХОБЛ с частыми обострениями и АГ и ХОБЛ с частыми обострениями;

4 – различия достоверны между группами ХОБЛ с редкими обострениями и АГ и ХОБЛ с редкими обострениями;

5 – различия достоверны между группами ХОБЛ с частыми обострениями и АГ и ХОБЛ с редкими обострениями и АГ;

6 – различия достоверны между группами ХОБЛ с частыми обострениями и ХОБЛ с редкими обострениями. Достоверность различий с учетом возраста, длительности АГ или ХОБЛ, значения индекса пачка-лет.

При интегральной оценке ХОБЛ по GOLD 2017 [263] из всех больных коморбидной патологией ХОБЛ и АГ преобладали больные группы D – с тяжелыми симптомами ХОБЛ и высоким риском обострений, далее в порядке убывания группы B – с тяжелыми симптомами и низким риском обострений, группы A – с легкими симптомами и низким риском обострений, группы C – с легкими симптомами и высоким риском обострений (см. приложение В табл. 3.4.3). В числе больных ХОБЛ с тяжелой ЛГ и АГ большая часть относилась к группе B – 83 %, к группе D – еще 17 %, больных групп A и C не было. В группе ХОБЛ без АГ наблюдали одинаковое количество больных GOLD групп D и A, меньше – GOLD группы B и наименьшую долю занимали больные GOLD группы C.

Таблица 3.4.4 – Распределение больных по группам ABCD [GOLD, 2017]

Группа GOLD 2017	АГ и ХОБЛ (n = 135)			ХОБЛ (n = 108)	p
	Все больные группы	СДЛА > 35 мм рт. ст. (n = 18)	СДЛА < 35 мм рт. ст. (n = 117)		
1	2	3	4	5	6
A, n(%)	12 (9)	0 (0)	12 (10)	47 (43,5)	0,04
B, n(%)	48 (35,5)	15 (83)	33 (28)	12 (11)	0,05
C, n(%)	2 (1,5)	0 (0)	2 (2)	2 (2)	0,7
D, n(%)	73 (54)	3 (17)	70 (60)	47 (43,5)	0,003

Масса тела исследована как интегральный клинический показатель системного воспаления. Дефицита массы тела по данным ИМТ у исследованных больных выявлено не было, но у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ наблюдали снижение активной клеточной массы тела (табл. 3.4.1 и 3.4.2). Наибольшее снижение этого показателя зафиксировано в подгруппе ХОБЛ с частыми обострениями и АГ (табл. 3.4.2). Стратификация по уровню ЛГ значимых воздействий не выявила.

Таким образом, при оценке интегральных показателей определялась большая тяжесть течения заболевания у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ.

3.5 Состояние гемодинамики малого круга кровообращения и структурно-функциональные особенности правых отделов сердца при фенотипе хронической обструктивной болезни легких в сочетании с артериальной гипертензией

При ультразвуковом исследовании сердца были выявлены изменения гемодинамических параметров малого круга кровообращения, структуры и функции правых отделов сердца у пациентов с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ (табл. 3.5.1, 3.5.2) и (см. приложение Г табл. 3.5.3).

Значения СДЛА и ЛСС были выше в группе с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ по сравнению с аналогичными показателями больных группы ХОБЛ и составляли (27,3 ± 0,67) мм рт. ст. против (20,6 ± 0,60) мм рт. ст. ($p = 0,026$) и (223,8 ± 9,91) дин/с/см$^{-5}$ против (137,2 ± 6,79) дин/с/см$^{-5}$ ($p = 0,039$). Значения СДЛА в подгруппе ХОБЛ с тяжелой ЛГ и АГ составили (42,0 ± 1,27) мм рт. ст., без тяжелой ЛГ – (25,0 ± 0,48) мм рт. ст. и превышали значения СДЛА в группе ХОБЛ без АГ в 2 раза ($p = 0,018$) и 1,2 раза ($p = 0,041$) соответственно. При оценке ковариат кроме основного фактора на СДЛА и ЛСС влияла частота обострений, которая объясняла 5 % и 7,8 % дисперсий соответственно (см. приложение Г табл. 3.5.3).

При стратификации по частоте обострений (табл. 3.5.2) значения СДЛА и ЛСС у пациентов ХОБЛ с редкими обострениями и АГ оказались выше, чем у больных с частыми обострениями. В группе ХОБЛ различий между подгруппами с частыми и редкими обострениями не было. Значения СДЛА и ЛСС были выше в подгруппе ХОБЛ с редкими обострениями и АГ по сравнению с ХОБЛ с редкими обострениями, что подтверждало данные о преобладании у больных ХОБЛ с тяжелой ЛГ и АГ редких обострений основного заболевания.

Таблица 3.5.1 – Параметры гемодинамики малого круга кровообращения и структурно-функциональные особенности правых отделов сердца у больных ХОБЛ в зависимости от коморбидности с АГ, включая дополнительную стратификацию по уровню ЛГ

Показатель	АГ и ХОБЛ (n = 135)			ХОБЛ (n = 108)	F	p
	Все больные группы	СДЛА > 35 мм рт. ст. (n = 18)	СДЛА < 35 мм рт. ст. (n = 117)			
1	2	3	4	5	6	7
СДЛА, мм рт ст	27,3 ± 0,67	42,0 ± 1,27	25,0 ± 0,48	20,6 ± 0,60	24,132	$p < 0,0001^{1}$
ЛСС, дин/с/см$^{-5}$	223,8 ± 9,91	419,4 ± 4,69	193,6 ± 8,47	137,2 ± 6,79	19,855	$p < 0,0001^{1}$
Площадь правого пред сердия, см^{2}	15,0 ± 0,15	18,7 ± 0,10	14,4 ± 0,09	14,0 ± 0,14	20,467	$p < 0,0001^{1}$
Толщина передней стенки правого желудочка, мм	4,5 ± 0,04	5,5 ± 0,5	4,3 ± 0,8	4,2 ± 0,01	22,505	$p < 0,0001^{2,3,4}$
Базальный поперечный диаметр, см	2,6 ± 0,02	2,8 ± 0,04	2,6 ± 0,03	2,5 ± 0,02	2,285	p = 0,1
Базальный продольный диаметр, см	4,6 ± 0,04	5,0 ± 0,12	4,5 ± 0,05	4,5 ± 0,05	0,361	$p = 0,00003^{3,4}$
Диаметр выносящего тракта правого желудочка, см	2,0 ± 0,03	2,6 ± 0,02	1,9 ± 0,02	1,7 ± 0,03	31,786	$p\ 0,00003^{2,3,4}$
IVRT, мс	75,3 ± 0,09	77,5 ± 0,08	75,0 ± 0,31	70,2 ± 0,14	200,482	$p < 0,0001^{1}$
Индекс Tei	0,30 ± 0,03	0,35 ± 0,02	0,29 ± 0,03	0,26 ± 0,06	49,754	$P < 0,0001^{1}$
Конечная диастолическая площадь правого желудочка, см^{2}	21,8 ± 0,29	21,8± 0,95	21,7 ± 0,31	21,6 ± 0,32	0,766	p = 0,4

Показатель	АГ и ХОБЛ (n = 135)			ХОБЛ (n = 108)	F	p
	Все больные группы	СДЛА > 35 мм рт. ст. (n = 18)	СДЛА < 35 мм рт. ст. (n = 117)			
1	2	3	4	5	6	7
Фракционное изменение площади правого желудочка	0,48 ± 0,08	0,48 ± 0,02	0,48 ± 0,01	0,49 ± 0,10	0,027	p = 0,9
TAPSE, мм	22,3 ± 1,11	22,2 ± 1,31	22,3 ± 1,12	22,2 ± 2,11	0,159	p = 0,7
ФВ правого желудочка, %	68,1 ± 0,27	67,6 ± 2,84	68,2 ± 2,29	67,8 ± 3,33	1,725	p = 0,19

Примечания:

1 – различия достоверны между всеми группами;

2 – различия достоверны между группами ХОБЛ и АГ и ХОБЛ;

3 – различия достоверны между группами ХОБЛ и АГ с тяжелой ЛГ и ХОБЛ;

4 – различия достоверны между группами ХОБЛ и АГ с тяжелой ЛГ и ХОБЛ и АГ без тяжелой ЛГ. Достоверность различий с учетом возраста, длительности АГ или ХОБЛ, частоты обострений ХОБЛ, значения индекса пачка-лет.

Таблица 3.5.2 – Параметры гемодинамики малого круга кровообращения и структурно-функциональные особенности правых отделов сердца у больных ХОБЛ в зависимости от коморбидности с АГ. Стратификация групп ХОБЛ и АГ и ХОБЛ без коморбидности по частоте обострений основного заболевания

Показатель	АГ и ХОБЛ (n = 135)			ХОБЛ (n = 108)			p
	Все больные группы	Частые обострения ХОБЛ (n = 74)	Редкие обострения ХОБЛ (n = 61)	Все больные группы	Частые обострения ХОБЛ (n = 49)	Редкие обострения ХОБЛ (n = 59)	
1	2	3	4	5	6	7	8
СДЛА, мм рт. ст.	27,3 ± 0,67	25,4 ±	31,7 ±	20,6 ± 0,60	21,3 ±	19,7 ±	$p < 0,0001^{2, 4,5}$
ЛСС, дин/с/см$^{-5}$	223,8 ± 9,91	211,8 ± 10,96	235,7 ± 16,29	137,2 ± 6,79	146,8 ± 10,10	128,9 ± 8,64	$p < 0,0001^{2, 4,5}$
Площадь правого предсердия, см^2	15,0 ± 0,15	14,6 ± 0,16	15,4 ± 0,26	14,0 ± 0,14	14,3 ± 0,19	13,7 ± 0,21	$p < 0,0001^{1}$
Толщина передней стенки правого желудочка, мм	4,5 ± 0,41	4,3 ± 0,43	4,6 ± 0,61	4,2 ± 0,15	4,3 ± 0,20	4,2 ± 0,21	p = 0,09
Базальный поперечный диаметр, см	2,6 ± 0,02	2,6 ± 0,03	2,6 ± 0,04	2,5 ± 0,02	2,6 ± 0,03	2,5 ± 0,03	p = 0,1
Базальный продольный диаметр, см	4,6 ± 0,04	4,5 ± 0,06	4,6 ± 0,06	4,5 ±0,05	4,5 ±0,07	4,5 ± 0,07	p = 0,1
Диаметр выносящего тракта правого желудочка, см	2,0 ± 0,03	2,0 ± 0,03	2,1 ± 0,04	1,7 ± 0,03	1,7 ± 0,04	1,7 ± 0,22	$p < 0,0001^{2,3,4}$
IVRT, мс	75,3 ± 0,09	75,0 ± 2,17	75,8 ±0,18	70,2 ± 0,14	70,1 ± 0,14	70,3 ± 0,22	$p < 0,0001^{2,3,4,5}$
Индекс Tei	0,30 ± 0,03	0,29 ± 1,3	0,31 ± 0,14	0,26 ± 0,06	0,26 ± 1,4	0,26 ± 0,9	$p < 0,0001^{2,3,4,5}$
Конечная систолическая площадь правого	11,2 ± 0,20	11,1 ± 0,24	11,1 ± 0,25	10,9 ± 0,19	11,0 ± 0,30	10,9 ± 0,25	p = 0,5

Показатель	АГ и ХОБЛ (n = 135)			ХОБЛ (n = 108)			p
	Все больные группы	Частые обострения ХОБЛ (n = 74)	Редкие обострения ХОБЛ (n = 61)	Все больные группы	Частые обострения ХОБЛ (n = 49)	Редкие обострения ХОБЛ (n = 59)	
1	2	3	4	5	6	7	8
желудочка,см^2							
Конечная диастолическая площадь правого желудочка, см^2	21,8 ± 0,29	21,9 ± 0,41	21,6 ± 0,42	21,6 ± 0,32	21,5 ± 0,51	21,8 ± 0,42	p = 0,7
Фракционное изменение площади правого желудочка	0,48 ± 0,08	0,49 ± 0,01	0,49 ± 0,01	0,49 ± 0,10	0,48 ± 0,02	0,48 ± 0,01	p = 0,8
TAPSE, мм	22,3 ± 1,11	22,3 ± 1,16	22,4 ±2,17	22,2 ±2,11	22,43 ± 2,21	22,2 ± 2,16	p = 0,9
ФВ правого желудочка, %	68,1 ± 0,27	67,8 ± 3,40	68,5 ±2,34	67,8 ± 3,33	67,7 ± 2,52	67,9 ± 2,42	p = 0,3

Примечания:

1 – различия достоверны между всеми группами;

2 – различия достоверны между группами ХОБЛ и АГ и ХОБЛ;

3 – различия достоверны между группами ХОБЛ с частыми обострениями и АГ и ХОБЛ с частыми обострениями;

4 – различия достоверны между группами ХОБЛ с редкими обострениями и АГ и ХОБЛ с редкими обострениями;

5 – различия достоверны между группами ХОБЛ с частыми обострениями и АГ и ХОБЛ с редкими обострениями и АГ;

6 – различия достоверны между группами ХОБЛ с частыми обострениями и ХОБЛ с редкими обострениями. Достоверность различий с учетом возраста, длительности АГ или ХОБЛ, значения индекса пачка-лет.

Результаты исследований структурных и функциональных особенностей правых отделов сердца показали следующее (табл. 3.5.1, табл. 3.5.2); (см. приложение Г табл. 3.5.3) : площадь правого предсердия имела большие значения у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ по сравнению с ХОБЛ без АГ, при оценке ковариат, кроме основного фактора (коморбидной АГ), на показатель влияли длительность АГ (объясняла 2,1 % дисперсии) и пол больных (объяснял 1,7 % дисперсии). При стратификации по уровню ЛГ площадь правого предсердия достигала максимальных значений в подгруппе ХОБЛ с тяжелой ЛГ и АГ, имела меньшие значения при ХОБЛ и АГ без тяжелой ЛГ и оба показателя достоверно превышали идентичные показатели в группе ХОБЛ без коморбидности ($p = 0,0013$). При стратификации по частоте обострений в группе ХОБЛ и АГ значения площади правого предсердия оказались выше в подгруппе с редкими обострениями ХОБЛ, в группе ХОБЛ без АГ – у больных с частыми обострениями заболевания, хотя результаты измерений и оставались в пределах референсных значений [23; 214].

Толщина передней стенки правого желудочка (табл. 3.5.1) и (см. приложение Г табл. 3.5.3) оказалась незначительно больше у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ, из ковариат на показатель влияли частота обострений и длительность АГ (объясняли 0,3 % и 3 % дисперсии соответственно). При стратификации по уровню ЛГ изучаемый показатель был существенно выше у больных ХОБЛ с тяжелой ЛГ и АГ, где толщина передней стенки правого желудочка соответствовала критериям гипертрофии у 56 % больных, по сравнению с 3 % – у больных ХОБЛ без тяжелой ЛГ и в сочетании с АГ и 2 % – в подгруппе ХОБЛ без коморбидности. Относительный риск гипертрофии правого желудочка при ХОБЛ и АГ в сравнении с ХОБЛ без АГ составил 5,0 (95 % ДИ 1,16–21,53), увеличение абсолютного дополнительного риска равнялось 8 %, ($p = 0,02$); ОР гипертрофии правого желудочка при ХОБЛ с тяжелой ЛГ и АГ, в сравнении с ХОБЛ и АГ без тяжелой ЛГ составил 18,7 (95 % ДИ 6,56–53,33), увеличение абсолютного дополнительного риска 53 % ($p < 0,00001$), а в сравнении с ХОБЛ без АГ относительный риск достигал 28

(95 % ДИ 4,77–117,46), увеличение абсолютного дополнительного риска 54 % ($p < 0,00001$). При стратификации по частоте обострений ХОБЛ значимых различий толщины передней стенки правого желудочка между подгруппами установлено не было (табл. 3.5.2).

У больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ обнаружен больший, по сравнению с ХОБЛ без АГ, диаметр выносящего тракта правого желудочка (табл. 3.5.1); (см. приложение Г табл. 3.5.3).

Время изоволюметрического расслабления правого желудочка оказалось большим у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ по сравнению с больными ХОБЛ (табл. 3.5.1); (см. приложение Г табл. 3.5.3). При оценке ковариат на IVRT влияла частота обострений, которая объясняла 3,6 % дисперсии. При стратификации по уровню ЛГ наибольшие значения IVRT были характерны для больных подгруппы ХОБЛ с тяжелой ЛГ и АГ, средние – для больных подгруппы ХОБЛ и АГ без тяжелой ЛГ, наименьшие – для больных группы ХОБЛ. При стратификации по частоте обострений, IVRT было максимальным в подгруппе ХОБЛ с редкими обострениями и АГ, средним – в подгруппе ХОБЛ с частыми обострениями и АГ и наименьшим – в группе ХОБЛ.

При исследовании диастолической функции правого желудочка установлено, что отношение скорости раннего диастолического наполнения (скорость Е) к скорости позднего диастолического наполнения (скорость А) соответствовало диастолической дисфункции по типу замедленной релаксации (менее 0,8) у 40 % больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ (67 % больных подгруппы ХОБЛ с тяжелой ЛГ и АГ, 33 % больных ХОБЛ и АГ без тяжелой ЛГ) и у 4,6 % больных ХОБЛ ($p = 0,001$).

Относительный риск диастолической дисфункции при фенотипе ХОБЛ в сочетании с АГ в сравнении с ХОБЛ без АГ составил 8,7 (95 % ДИ 3,61–20,99), увеличение абсолютного дополнительного риска – 35,4 % ($p < 0,00001$). Относительный риск диастолической дисфункции при ХОБЛ с тяжелой ЛГ и АГ в сравнении с ХОБЛ и АГ без тяжелой ЛГ составил 2,03 (95 % ДИ 1,34–3,07), увеличение абсолютного дополнительного риска равнялось 34 %, $p = 0,03$; в

сравнении с ХОБЛ без АГ, относительный риск равнялся 14,6 (95 % ДИ 3,6–36,5), увеличение абсолютного дополнительного риска – 62,4 % ($p < 0,00001$).

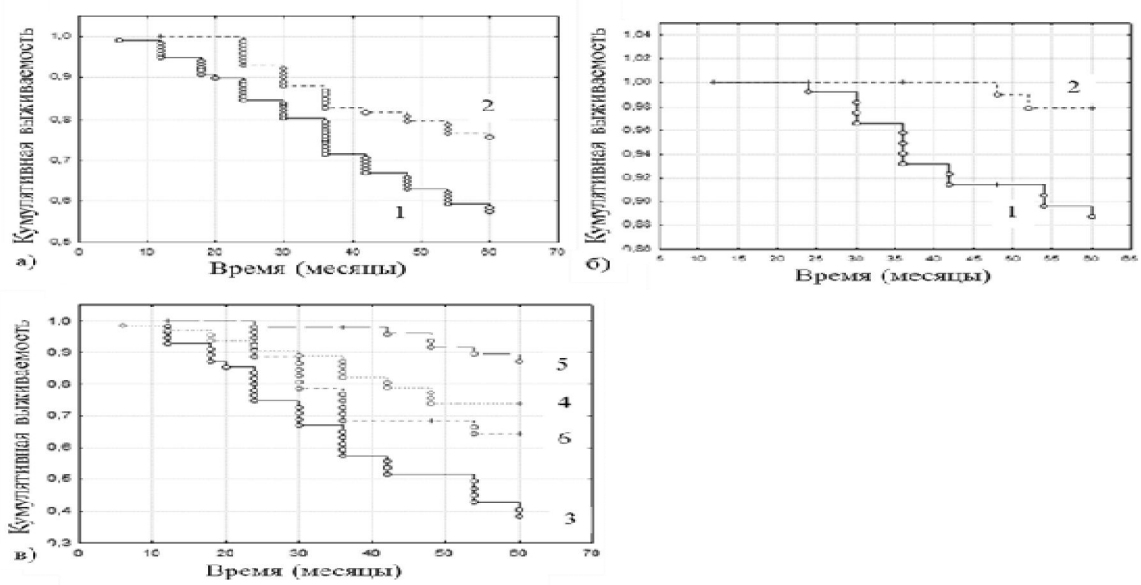
Индекс миокардиальной функции (Tei) не превышал у всех больных 0,4, свидетельсвуя об отсутствии нарушений глобальной функции правого желудочка. Вместе с тем были выявлены некоторые различия между группами (табл. 3.5.1, табл. 3.5.2) и (см. приложение Г табл. 3.5.3) : максимальные значения Tei наблюдали в группе пациентов с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ. При оценке ковариат, кроме основного фактора, на показатель влияла частота обострений, объяснявшая 2,9 % дисперсии. При стратификации по тяжести ЛГ в подгруппе ХОБЛ с тяжелой ЛГ и АГ значения Tei оказались максимальными, в подгруппе ХОБЛ и АГ без тяжелой ЛГ промежуточными, в группе ХОБЛ — минимальными. При стратификации по частоте обострений в подгруппе ХОБЛ с редкими обострениями и АГ значения Tei были выше, чем в подгруппе с частыми обострениями. В подгруппах ХОБЛ и АГ показатели Tei превышали идентичные значения у больных ХОБЛ без коморбидности.

Стратификации параметров гемодинамики малого круга кровообращения и структурно-функционального состояния правых отделов сердца по уровню ЛГ и частоте обострений не снижали значимость модели ANCOVA.

Выживаемость без наличия легочной гипертензии в течение пяти лет (рис. 3.5.1) у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ оказалась значимо меньше, чем у больных ХОБЛ без коморбидности – 59 % против 76 % ($p = 0,007$). Пятилетняя выживаемость без тяжелой ЛГ также была меньше в группе коморбидной патологии, по сравнению с группой ХОБЛ и составляла 89,5 % против 97,9 % ($p = 0,008$).

При стратификации по частоте обострений у пациентов с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ наименьшая пятилетняя выживаемость без ЛГ оказалась в подгруппе ХОБЛ с редкими обострениями и АГ, по сравнению с подгруппой коморбидного течения и частыми обострениями, и равнялась 42,4 против 73,5 % ($p = 0,024$). В группе ХОБЛ пятилетняя выживаемость без ЛГ была меньше в подгруппе с частыми обострениями – 64,1 против 89,3 % в подгруппе с редкими

обострениями (p = 0,044).



Примечание: а) пятилетняя выживаемость без ЛГ независимо от степени тяжести; б) пятилетняя выживаемость без тяжелой ЛГ; в) пятилетняя выживаемость без ЛГ любой степени тяжести при стратификации по частоте обострений; + – цензурированный случай; ○ – завершенный случай; 1 – ХОБЛ и АГ; 2 – ХОБЛ; 3 – ХОБЛ с редкими обострениями и АГ; 4 – ХОБЛ с частыми обострениями и АГ; 5 – ХОБЛ с редкими обострениями; 6 – ХОБЛ с частыми обострениями

Рисунок 3.5.1 – Выживаемость без легочной гипертензии больных ХОБЛ, коморбидной с АГ и ХОБЛ без АГ

Предикторами выживаемости без ЛГ (метод регрессии Кокса) явились: наличие коморбидной АГ (увеличивает риск ЛГ в 4,7 раза), число обострений на 1 больного в год (увеличение на 1 обострение снижает вероятность ЛГ на 62 %), результат ТШХ (увеличение на 1 м снижает риск ЛГ на 0,6 %), $p < 0,0001$ (табл. 3.5.4), что согласуется с результатами, полученными при ANCOVA, где для больных ХОБЛ с тяжелой ЛГ и АГ были характерны редкие обострения ХОБЛ и наиболее выраженное снижение переносимости физических нагрузок.

Таблица 3.5.4 – Клинико-функциональные параметры, ассоциированные с выживаемостью без ЛГ (регрессионный анализ Кокса)

Предиктор	B	Стандартная ошибка	t	exp(B)	Wald	p
Коморбидная АГ	1,55	0,271037	5,70369	4,692255	32,53209	< 0,0001
Число обострений, на 1 больного в год	–0,98	0,171170	–5,69931	0,376985	32,48214	< 0,0001
Результат ТШХ, м	–0,006	0,002762	–2,04707	0,994361	4,19048	0,040660

Таким образом, для пациентов с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ, в отличие от изолированной ХОБЛ, были характерны тяжелые нарушения гемодинамики малого круга с развитием изменений структуры правого желудочка и его диастолической дисфункции, прежде всего в подгруппе ХОБЛ и АГ с тяжелой ЛГ.

РЕЗЮМЕ

В клинической симптоматике пациентов с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ превалирует одышка, которая ограничивает физическую нагрузку. Наибольшие изменения выявляются в подгруппе ХОБЛ и АГ с тяжелой легочной гипертензией, с которой связана гипоксемия. Обострения основного заболевания у больных ХОБЛ и АГ влияют на качество жизни, интенсивность кашля, но не на тяжесть одышки. Нарушения вентиляционной функции легких в виде большей скорости снижения ОФВ1 % и большей легочной гиперинфляции выражены в наибольшей степени в подгруппе ХОБЛ и АГ с частыми обострениями. При фенотипе ХОБЛ в сочетании с АГ уже при средней степени тяжести ограничения воздушного потока определяются системные проявления заболевания – снижение активной клеточной массы тела. В группе пациентов с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ свыше половины больных (54 %) соответствуют группе D по классификации GOLD (2017) [263], тогда как в группе ХОБЛ без АГ доля больных группы А и группы D одинаковая, по 43,5 %.

При фенотипе ХОБЛ в сочетании с АГ больше выражены структурные нарушения правых предсердия и желудочка, особенно в подгруппе ХОБЛ и АГ с

тяжелой легочной гипертензией. Стратификация по частоте обострений выявляет преобладание ЛГ, структурных и функциональных изменений правых отделов сердца (площадь правого предсердия, IRVT, индексTei) в группе ХОБЛ и АГ при редких обострениях, а в группе ХОБЛ – при частых обострениях, что может косвенно указывать на различия в механизмах формирования сосудистого компонента ХОБЛ в условиях коморбидности с АГ и без таковой.

Значимыми клиническими предикторами высокого риска смерти и обострений ХОБЛ для фенотипа ХОБЛ в сочетании с АГ являются: число госпитализаций по поводу обострений ХОБЛ в течение года, CAT, SGRQ, ООЛ/ОЕЛ, АКМ, СДЛА и PaO_2. Для пациентов ХОБЛ с тяжелой легочной гипертензией и АГ придикторами будут: число госпитализаций в связи с обострением ХОБЛ в течение года, СДЛА, ТШХ, SGRQ, ООЛ/ОЕЛ, PaO_2. В подгруппе коморбидного течения ХОБЛ с частыми обострениями и АГ в качестве значимых клинических предикторов установлены: число госпитализаций по поводу обострений ХОБЛ в течение года, CAT, SGRQ, ФОЕ, снижение ОФВ1 % в течение года, АКМ.

Таким образом, особенности клинических проявлений, изменения функции внешнего дыхания и нарушений газообмена, наличие или отсутствие системных проявлений болезни и состояния гемодинамики малого круга кровообращения позволяют рассматриват ХОБЛ в сочетании с АГ как отдельный фенотип заболевания. При этом выделяются два субфенотипа – с тяжелой легочной гипертензией и с частыми обострениями. Для субфенотипа ХОБЛ с тяжелой легочной гипертензией и АГ характерны: высокие значения СДЛА (более 35 мм рт. ст.) и ЛСС, структурные нарушения правых отделов сердца, диастолическая дисфункция правого желудочка, гипоксемия, тяжелая одышка, ограничивающая физическую нагрузку, низкие показатели качества жизни, редкие обострения, высокая вероятность обострений, требующих только усиления бронхолитической терапии и низкая вероятность обострений, требующих госпитализации. Для ХОБЛ и АГ с частыми обострениями характерны значительная одышка, ограничение физической активности и низкое качество жизни, вентиляционные нарушения, системные проявления (снижение активной клеточной массы), в структуре обострений преобладают

обострения, требующие госпитализации, включающей терапию системными глюкокортикостероидами.

ГЛАВА 4 ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Патологические изменения структуры и функции сердца и сосудов у больных ХОБЛ формируются уже на ранних этапах заболевания. Взаимное отягощение и прогрессирование при сочетании бронхолегочных заболеваний и сердечно-сосудистой патологии основано на общности некоторых звеньев патогенеза (нарушение легочной и сердечной микроциркуляции, легочная гипертензия), что приводит к раннему развитию кардиореспираторных осложнений [1].

4.1 Особенности системной гемодинамики при артериальной гипертензии в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких

При суточном мониторировании системной гемодинамики были выявлены изменения суточной вариабельности уровней артериального давления при коморбидной форме патологии ХОБЛ и АГ (табл. 4.1.1, табл. 4.1.2) и (см. приложение Д табл. 4.1.3).

Так, значения частоты сердечных сокращений оказались выше в группе ХОБЛ в сочетании с АГ по сравнению с показателями у пациентов с АГ без ХОБЛ и составили 86,7 ± 0,51 против 70,8 ± 0,54 сокращений в минуту ($p = 0,032$). Выявленные различия могут быть обьяснены тем, что гипоксемия, как возможная причина повышения ЧСС, характерна для подгруппы пациентов ХОБЛ в сочетании с АГ, при наличии тяжелой легочной гипертензии [372; 552]. Однонаправленные изменения касались доли больных с легочной гипертензией: 46 % в группе ХОБЛ в сочетании с АГ по сравнению с 12 % – при АГ без отягощения ($p = 0,019$); 13 % обследованных с коморбидностью ХОБЛ и АГ имели тяжелую ЛГ, тогда как в группе АГ пациентов с легочной гипертензией обнаружено не было.

Таблица 4.1.1 – Показатели системной гемодинамики больных АГ в зависимости от коморбидности с ХОБЛ, включая дополнительную стратификацию по уровню ЛГ

Показатель	АГ и ХОБЛ (n = 135)			ХОБЛ (n = 108)	F	p
	Все больные группы	СДЛА > 35 мм рт. ст. (n = 18)	СДЛА < 35 мм рт. ст. (n = 117)			
1	2	3	4	5	6	7
СДЛА, мм рт ст	27,3 ± 0,67	42,0 ± 1,27	25,0 ± 0,48	20,6 ± 0,60	24,132	$p < 0,0001^{1}$
ЛСС, дин/с/см$^{-5}$	223,8 ± 9,91	419,4 ± 4,69	193,6 ± 8,47	137,2 ± 6,79	19,855	$p< 0,0001^{1}$
Площадь правого пред сердия, см^{2}	15,0 ± 0,15	18,7 ± 0,10	14,4 ± 0,09	14,0 ± 0,14	20,467	$p< 0,0001^{1}$
Толщина передней стенки правого желудочка, мм	4,5 ± 0,04	5,5 ± 0,5	4,3 ± 0,8	4,2 ± 0,01	22,505	$p< 0,0001^{2,3,4}$
Базальный поперечный диаметр, см	2,6 ± 0,02	2,8 ± 0,04	2,6 ± 0,03	2,5 ± 0,02	2,285	p = 0,1
Базальный продольный диаметр, см	4,6 ± 0,04	5,0 ± 0,12	4,5 ± 0,05	4,5 ± 0,05	0,361	$p = 0,00003^{3,4}$
Диаметр выносящего тракта правого желудочка, см	2,0 ± 0,03	2,6 ± 0,02	1,9 ± 0,02	1,7 ± 0,03	31,786	$p\ 0,00003^{2,3,4}$
IVRT, мс	75,3 ± 0,09	77,5 ± 0,08	75,0 ± 0,31	70,2 ± 0,14	200,482	$p< 0,0001^{1}$
Индекс Tei	0,30 ± 0,03	0,35 ± 0,02	0,29 ± 0,03	0,26 ± 0,06	49,754	$p< 0,0001^{1}$
Конечная диастолическая площадь правого желудочка, см^{2}	21,8 ± 0,29	21,8± 0,95	21,7 ± 0,31	21,6 ± 0,32	0,766	p = 0,4
Фракционное изменение площади правого желудочка	0,48 ± 0,08	0,48 ± 0,02	0,48 ± 0,01	0,49 ± 0,10	0,027	p = 0,9
TAPSE, мм	22,3 ± 1,11	22,2 ± 1,31	22,3 ± 1,12	22,2 ± 2,11	0,159	p = 0,7

Показатель	АГ и ХОБЛ (n = 135)			ХОБЛ (n = 108)	F	p
	Все больные группы	СДЛА > 35 мм рт. ст. (n = 18)	СДЛА < 35 мм рт. ст. (n = 117)			
1	2	3	4	5	6	7
ФВ правого желудочка, %	68,1 ± 0,27	67,6 ± 2,84	68,2 ± 2,29	67,8 ± 3,33	1,725	p = 0,19

Примечания:

1 – различия достоверны между всеми группами;

2– различия достоверны между группами ХОБЛ и АГ и только АГ;

3 – различия достоверны между группами ХОБЛ с тяжелой ЛГ и АГ и только АГ;

4 – различия достоверны между группами ХОБЛ с тяжелой ЛГ и АГ и ХОБЛ без тяжелой ЛГ и в сочетании с АГ. Достоверность различий с учетом возраста, длительности АГ или ХОБЛ, частоты обострений ХОБЛ, значения индекса пачка-лет.

Таблица 4.1.2 – Показатели системной гемодинамики больных АГ, в зависимости от коморбидности с ХОБЛ. Стратификация группы ХОБЛ и АГ по частоте обострений ХОБЛ

Показатель	АГ и ХОБЛ (n = 135)			АГ (n = 117)	p
	Все больные группы	Частые обострения ХОБЛ (n = 74)	Редкие обострения ХОБЛ (n = 61)		
ЧСС, сокращений в минуту	86,7 ± 0,51	85,7 ± 0,73	88,0 ± 1,01	70,8 ± 0,54	$p < 0,0001^{2,4,5}$
САД, мм рт. ст.	149,5 ± 1,34	149,4 ± 1,43	149,7 ± 1,40	148,9 ± 1,39	p = 0,5
Вариабельность САД днем, мм рт. ст.	16,8 ± 0,07	16,8 ± 0,09	17 ± 0,13	16,1 ± 0,08	$p < 0,0001^{2,4,5}$
Вариабельность САД ночью, мм рт. ст.	16,5 ± 0,07	16,4 ± 0,07	16,7 ± 0,12	15,8 ± 0,08	$p < 0,0001^{2,4,5}$
ДАД, мм рт. ст.	104,5 ±1,31	105,2 ± 1,42	104,8 ± 1,47	100,7 ± 1,83	p = 0,123
Вариабельность ДАД днем, мм рт. ст.	15,8 ± 0,72	15,7 ± 0,09	16,0 ± 0,11	13,8 ± 0,77	$p < 0,0001^{2,4,5}$
Вариабельность ДАД ночью, мм рт. ст.	13,9 ± 0,08	13,7 ± 0,10	14,2 ± 0,13	12,5 ± 0,10	$p < 0,0001^{1}$
Среднее гемодинамическое АД, мм рт. ст	112,9 ± 1,30	113,5 ± 1,36	112,2 ± 1,71	110,6 ± 0,34	0,082
Пульсовое АД, мм рт. ст.	34,6 ± 0,28	34,1 ± 0,39	34,6 ± 0,42	34,8 ± 0,33	0,925
Скорость утрен него подъема САД, мм рт. ст./ч	9,5 ± 0,19	9,3 ± 0,23	9,8 ± 0,31	6,6 ± 0,18	$p < 0,0001^{2,4,5}$
Скорость утреннего подъема ДАД, мм рт. ст./ч	6,5 ± 0,32	6,1 ± 0,17	6,2 ± 0,18	3,5 ± 0,09	$p < 0,0001^{2,4,5}$

Примечания:
1 – различия достоверны между всеми группами;
2 – различия достоверны между группами ХОБЛ в сочетании с АГ и только АГ;
3 – различия достоверны между группами ХОБЛ с частыми обострениями и АГ и ХОБЛ с редкими обострениями и АГ;
4 – различия достоверны между ХОБЛ частыми обострениями и АГ и только АГ;
5 – различия достоверны между ХОБЛ с редкими обострениями и АГ и только АГ

Относительный риск развития легочной гипертензии при коморбидной форме патологии ХОБЛ и АГ, в сравнении с АГ без ХОБЛ, составил 3,83 (95 % ДИ 2,16–6,79), увеличение абсолютного дополнительного риска – 34 % ($p < 0,0029$); ОР при тяжелой ЛГ равнялся 13,0 (95 % ДИ 1,73–97,5), увеличение абсолютного дополнительного риска достигло 13,0 %.

При изучении параметров системной гемодинамики было установлено, что сравниваемые группы не отличались по абсолютным значениям систолического и диастолического АД, а также уровням среднего гемодинамического и пульсового АД. Однако при исследовании величин АД в динамике циркадных суточных ритмов были зафиксированы изменения (табл. 4.1.1). Так, значения дневной и ночной вариабельности систолического АД в подгруппе ХОБЛ и АГ с тяжелой ЛГ составили ($18,6 \pm 0,22$ и $18,0 \pm 0,18$) мм рт. ст. соответственно, без тяжелой ЛГ ($16,6 \pm 0,05$ и $16,3 \pm 0,04$) мм рт. ст. соответственно, что превышало аналогичные значения в группе АГ без ХОБЛ. Однонаправленные сдвиги касались показателей дневной и ночной вариабельности диастолического АД в подгруппе ХОБЛ и АГ с тяжелой ЛГ, которые составили ($16,5 \pm 0,12$ и $15,0 \pm 0,28$) мм рт. ст. соответственно, без тяжелой ЛГ ($15,7 \pm 0,08$ и $13,7 \pm 0,08$) мм рт. ст. соответственно, что достоверно превышало аналогичные значения в группе АГ без ХОБЛ ($p < 0,0001$).

Показатели скорости утреннего подьема систолического и диастолического АД в подгруппе ХОБЛ и АГ с тяжелой ЛГ составили ($11,3 \pm 0,77$ и $7,3 \pm 0,39$) мм рт. ст. соответственно, без тяжелой ЛГ – ($9,3 \pm 0,17$ и $5,9 \pm 0,12$) мм рт. ст. соответственно, что оказались значимо выше, чем в группе АГ без ХОБЛ, где идентичные параметры равнялись ($6,6 \pm 0,18$ и $3,5 \pm 0,09$) мм рт. ст. соответственно ($p = 0,023$ и $p = 0,042$ соответственно).

В группе пациентов с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ были достоверно выше цифры дневной вариабельности, а также скорости утреннего подъема систолического и диастолического АД, при стратификации по тяжести ЛГ: значения исследуемых параметров были максимальными у больных ХОБЛ и АГ с тяжелой ЛГ.

При стратификации по частоте обострений ХОБЛ различия были найдены лишь в отношении ночной вариабельности диастолического АД (табл. 4.1.2): (14,2 ± 0,13) мм. рт. ст. в подгруппе ХОБЛ с редкими обострениями и АГ, тогда как в подгруппе с частыми обострениями показатели имели меньшие значения и составили (13,7 ± 0,10) мм рт. ст. ($p < 0,0001$). Полученные данные возможно обьяснить тем, что в подгруппе с редкими обострениями ХОБЛ оказалось много пациентов с тяжелой легочной гипертензией.

При оценке ковариат оказалось, что кроме основного фактора на ночную вариабельность систолического и диастолического АД влияла частота обострений ХОБЛ, которая объясняла 2 % и 2,4 % дисперсий соответственно (см. приложение Д табл. 4.1.3). На показатель среднего гемодинамического давления влияла длительность ХОБЛ, которая обьясняла 1,9% дисперсии.

Таким образом, у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ выявляются сдвиги в параметрах системной гемодинамики, в значительной степени определяемые степенью тяжести легочной гипертензии.

4.2 Особенности структурно-функциональных нарушений левого желудочка при артериальной гипертензии в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких

Результаты исследования структуры и функции левых отделов сердца и крупных сосудов у пациентов сравниваемых групп представлены в таблицах 4.2.1, 4.2.2 и (см. приложение Е табл. 4.2.3). Масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) оказалась больше у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ по сравнению с АГ без ХОБЛ (табл. 4.2.1); при оценке ковариат (см. приложение Е табл. 4.2.3) кроме основного фактора (коморбидной ХОБЛ) на показатель влияла частота обострений ХОБЛ (объясняла 12,9 % дисперсии). При стратификации по уровню ЛГ масса миокарда левого желудочка ожидаемо достигала максимальных значений в подгруппе ХОБЛ с тяжелой ЛГ и АГ и оставалась значимо выше при ХОБЛ и АГ без тяжелой ЛГ, по сравнению с АГ без коморбидности.

Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) у больных ХОБЛ и АГ оказался в 1,2 раза выше, чем у больных АГ (p = 0,043); из ковариат на показатель влияла частота обострений коморбидной ХОБЛ, которая объясняла 14,9 % дисперсии (табл. 4.2.1) и (см. приложение Е табл. 4.2.3).

При стратификации по уровню легочной гипертензии, ИММЛЖ был существенно выше у больных ХОБЛ с тяжелой ЛГи АГ, чем при АГ – в 1,3 раза (p = 0,022). В группе с коморбидной патологией исследуемый показатель соответствовал критериям гипертрофии у 49 % больных, тогда как в подгруппе АГ без коморбидности – 24 % (p = 0,016). Следует отметить, что в подгруппе ХОБЛ с тяжелой ЛГ и артериальной гипертензией ИММЛЖ соответствовал гипертрофии у 54 % больных, в то время как в подгруппе коморбидной патологии с СДЛА < 35 мм рт. ст. – только 32 %.

Относительный риск гипертрофии левого желудочка при ХОБЛ и АГ, в сравнении с АГ без отягощения, составил 2,0 (95 % ДИ 1,36–3,05), увеличение абсолютного дополнительного риска равнялось 25 % (p = 0,003), ОР гипертрофии левого желудочка при ХОБЛ с тяжелой ЛГ и АГ, в сравнении с ХОБЛ и АГ без тяжелой ЛГ, равнялся 1,68 (95 % ДИ 1,2–2,36), увеличение абсолютного дополнительного риска составило 22 % (p < 0,001).

При стратификации по частоте обострений была установлена большая величина ИММЛЖ у больных коморбидным вариантом течения заболеваний с частыми обострениями ХОБЛ (табл. 4.2.2).

Толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) оказалась повышенной в группе пациентов с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ, тогда как у больных АГ без ХОБЛ – показатель незначительно превышал верхнюю границу нормы (табл. 4.2.1). Ковариаты не влияли на данный параметр (см. приложение Е табл. 4.2.3).

При стратификации по уровню ЛГ значение толщины межжелудочковой перегородки в подгруппе ХОБЛ и АГ с тяжелой ЛГ оказалось значимо больше, чем в других группах, и превышала показатели в группе АГ без ХОБЛ в 1,3 раза (p = 0,034). При стратификации по частоте обострений установлена большая величина ТМЖП у больных ХОБЛ в сочетании с АГ с частыми обострениями основного заболевания.

Таблица 4.2.1 – Структура и функция ЛЖ и крупных сосудов по данным допплер Эхо КГ у больных АГ в зависимости от коморбидности с ХОБЛ, включая дополнительную стратификацию по уровню ЛГ

Показатель	АГ и ХОБЛ (n = 135)			АГ (n = 117)	F	p
	Все больные группы	СДЛА > 35 мм рт. ст. (n = 18)	СДЛА < 35 мм рт. ст. (n = 117)			
1	2	3	4	5	6	9
ММЛЖ, г	220,1 ± 3,40	232,7 ± 8,28	218,2 ± 3,69	207,7 ± 2,80	5,852	$p < 0,016^1$
ИММЛЖ, г/м^2	141,4 ± 1,94	155,7 ± 4,63	139,2± 2,06	122,2 ± 1,56	22,616	$p < 0,0001^1$
ТМЖП, см	1,22 ± 0,012	1,32 ± 0,062	1,20 ± 0,014	1,11± 0,015	17,222	$p < 0,0001^1$
ТЗСЛЖ, см	1,17 ± 0,016	1,29 ±0,060	1,15 ± 0,014	1,07 ±0,011	14,159	$p < 0,0001^1$
КДО, мл	130,5 ± 0,17	130,7 ± 0,50	130,2 ± 0,16	130,0± 0,16	2,976	p = 0,122
КСО, мл	58,6 ± 0,20	59,9 ± 0,50	58,4 ± 0,24	59,5 ± 0,22	2,855	p = 0,092
КДР, см	5,3 ± 0,05	5,4 ± 0,19	5,3 ± 0,05	5,4 ± 0,04	1,936	p = 0,165
КСР, см	3,6 ± 0,01	3,6 ± 0,02	3,6 ± 0,01	3,5 ± 0,01	2,132	p = 0,146
УО, мл	84,9 ± 0,37	84,3 ± 0,64	84,9 ± 0,41	84,5 ± 0,31	2,519	p = 0,656
ФВ, %	62,7 ± 0,12	62,2 ± 0,76	62,8 ± 0,09	62,4 ± 0,15	0,022	p = 0,881
ФУ, %	32,1 ± 0,10	32,7 ± 0,18	32 ± 0,07	32,5 ± 0,08	0,216	p = 0,643

Показатель	АГ и ХОБЛ (n = 135)			АГ (n = 117)	F	p
	Все больные группы	СДЛА > 35 мм рт. ст. (n = 18)	СДЛА < 35 мм рт. ст. (n = 117)			
1	2	3	4	5	6	9
Пик Е ЛЖ, м/с	0,86 ± 0,002	0,81 ± 0,001	0,87 ± 0,004	0,84 ± 0,001	5,800	p = 0,016
А ЛЖ, м/с	1,02 ± 0,003	1,09± 0,005	0,96 ± 0,003	0,96 ± 0,002	36,359	p < 0,0001[1]
Е/А ЛЖ	0,85 ± 0,002	0,78 ± 0,004	0,86 ± 0,002	0,88 ±0,003	13,859	p < 0,0001[1]
DT, мс	220,9 ± 0,36	229,6 ± 0,15	219,5 ± 0,24	195,8 ± 3,01	15,400	p < 0,0001[1]
IVRTЛЖ, мс	138,3 ± 0,45	151,0 ± 0,45	136,3 ± 0,12	121,5 ±0,18	213,270	p < 0,0001[1]
ТИМ/Д общей сонной артерии, см	0,13 ± 0,003	0,17 ± 0,007	0,13 ± 0,003	0,12 ± 0,003	10,263	p = 0,002[1]

Примечания:

1 – различия достоверны между всеми группами;

2 – различия достоверны между группами ХОБЛ и АГ и АГ;

3 – различия достоверны между группами ХОБЛ с тяжелой ЛГ и АГ и только АГ;

4 – различия достоверны между группами ХОБЛ с тяжелой ЛГ и АГ и ХОБЛ и АГ без ЛГ. Достоверность различий с учетом возраста, длительности АГ или ХОБЛ, частоты обострений ХОБЛ, значения индекса пачка-лет.

Таблица 4.2.2 – Структура и функция ЛЖ по данным допплер Эхо КГ. Стратификация группы ХОБЛ и АГ по частоте обострений ХОБЛ

Показатель	АГ и ХОБЛ (n = 135)			АГ	p
	Все больные группы	Частые обострения ХОБЛ (n = 74)	Редкие обострения ХОБЛ (n = 61)	(n = 117)	
1	2	3	4	5	10
ММЛЖ, г	220,1 ± 3,40	225,5 ± 5,07	213,4 ± 5,85	207,7 ± 2,80	p = 0,185
ИММЛЖ,г/м^2	141,4 ± 1,94	153,3 ± 3,16	131,9 ± 1,79	122,2 ± 1,56	p < 0,0001[1]
ТМЖП, см	1,22 ± 0,012	1,29 ± 0,022	1,16 ± 0,018	1,11 ± 0,015	p < 0,0001[1]
ТЗСЛЖ, см	1,17 ± 0,016	1,24 ± 0,022	1,11 ± 0,018	1,07 ±0,011	p < 0,0001[1]
КДО, мл	130,5 ± 0,17	130,2 ± 0,20	130,3 ± 0,23	130,0 ± 0,16	p = 0,123
КСО, мл	58,6 ± 0,20	58,9 ± 0,28	58,3 ± 0,35	59,5 ± 0,22	p = 0,052
КДР, см	5,3 ± 0,05	5,3 ± 0,06	5,3 ± 0,07	5,4 ± 0,04	p = 0,194
КСР, см	3,6 ± 0,01	3,6 ± 0,01	3,6 ± 0,09	3,5 ± 0,01	p = 0,284
УО, мл	84,9 ± 0,37	84,9 ± 0,97	84,7 ± 0,57	84,5 ± 0,31	p = 0,166
ФВ, %	62,7 ± 0,12	62,8 ± 0,11	62,7 ± 0,24	62,4 ± 0,15	p = 0,969
ФУ, %	32,1 ± 0,10	32,1 ± 0,09	32,0 ± 0,10	32,5 ± 0,08	p = 0,886
Пик Е ЛЖ, м/с	0,86 ± 0,002	0,86 ± 0,01	0,89 ± 0,1	0,84 ± 0,001	p < 0,0001[1]
А ЛЖ, м/с	1,02 ± 0,003	1,01 ± 0,004	1,03 ± 0,003	0,96 ± 0,003	p < 0,0001[2,4,5]
Е/А ЛЖ	0,85 ± 0,002	0,85 ± 0,005	0,86 ± 0,003	0,88 ±0,003	p < 0,0001[1]
DT, мс	220,9 ± 0,36	220 ± 0,91	216 ± 0,49	195,8 ± 3,01	p = 0,001[1]
IVRTЛЖ, мс	138,3 ± 0,45	139,9 ± 0,38	136,9 ± 0,84	121,5 ± 0,18	p < 0,0001[1]
ТИМ/Д общей сонной артерии, см	0,13 ± 0,003	0,15 ± 0,005	0,12 ± 0,003	0,12 ± 0,003	p < 0,0001[1]

Примечания:

1 – различия достоверны между всеми группами;

2 – различия достоверны между группами ХОБЛ и АГ и АГ;

3 – различия достоверны между группами ХОБЛ с частыми обострениями и АГ и ХОБЛ с редкими обострениями и АГ;

4 – различия достоверны между ХОБЛ с частыми обострениями и АГ и только АГ;

5 – различия достоверны между ХОБЛ с редкими обострениями и АГ и только АГ.

У больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ наблюдали большую толщину задней стенки левого желудочка (табл. 4.2.1) и (см. приложение Е табл. 4.2.3) по сравнению с АГ без ХОБЛ, которая составляла (1,17 ± 0,016 и 1,07 ±0,011) см соответственно (p = 0,025); при стратификации по уровню ЛГ наибольшие значения параметра, превышавшие нормативные, были получены в подгруппе ХОБЛ с тяжелой ЛГ и АГ. Вместе с тем результаты изучения ТЗСЛЖ в подгруппы ХОБЛ и АГ без тяжелой ЛГ превышали аналогичные показатели у больных АГ без коморбидности, составляя (1,15 ± 0,014 против 1,07 ±0,011) см соответственно.

При стратификации по частоте обострений установлена в 1,2 раза большая величина ТЗСЛЖ у больных ХОБЛ в сочетании с АГ с частыми обострениями основного заболевания по сравнению с больными АГ (1,24 ± 0,022 и 1,07 ±0,011 см соответственно, p = 0,021).

При исследовании диастолической функции левого желудочка по транстрикуспидальному кровотоку выяснилось следующее (табл. 4.2.1): скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка (пик Е) оказалась повышенной как в группе с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ, так и у больных АГ без ХОБЛ, относительно нормативных значений. Из ковариат на показатель пик Е влияла частота обострений коморбидной ХОБЛ, которая объясняла 8,6 % дисперсии (см. приложение Е табл. 4.2.3).

При стратификации по уровню ЛГ было установлено, что в подгруппе ХОБЛ с тяжелой ЛГ и АГ скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка оказалась незначительно ниже, чем в подгруппе с легкой степенью ЛГ и приближалась к параметрам в группе АГ без ХОБЛ, составляя (0,81 ± 0,001) м/с по сравенению с (0,87 ± 0,004 и 0,84 ± 0,001) м/с соответственно.

При стратификации по частоте обострений установлена большая величина пика Е у больных ХОБЛ в сочетании с АГ с редкими обострениями основного заболевания (табл. 4.2.2).

Скорость позднего диастолического наполнения левого желудочка – А (табл. 4.2.1) достоверно превышала референсные значения как в группе ХОБЛ,

коморбидной с АГ, так и у больных АГ без ХОБЛ и равнялась (1,02 ± 0,003 и 0,96 ± 0,003) м/с соответственно, по сравнению с (0,72,7±0,002) м/с (p = 0,018). Из ковариат на показатель влияли наличие коморбидной ХОБЛ и частота ее обострений, которые объясняли (8,6 и 13,0) % дисперсии соответственно (см. приложение Е табл. 4.2.3).

При стратификации по уровню ЛГ в подгруппе ХОБЛ с тяжелой легочной гипертензией и АГ скорость позднего диастолического наполнения левого желудочка оказалась максимальной (1,11 ± 0,005) м/с, что достоверно (1,2 раза) превышали показатели в подгруппе с легкой степенью ЛГ и в группе АГ без ХОБЛ – (0,96 ± 0,003) м/с (p = 0,033). При стратификации по частоте обострений установлена тенденция к увеличению величины А у больных ХОБЛ с редкими обострениями в сочетании с АГ по сравнению с коморбидной патологией и частыми обострениями и группой АГ (1,03 ± 0,003 м/с против 1,01± 0,004 м/с и 0,96 ± 0,003 м/с).

Отношение скорости раннего диастолического наполнения левого желудочка (пик Е) к скорости позднего диастолического наполнения левого желудочка (скорость А) соответствовало диастолической дисфункции по типу замедленной релаксации (менее 1,2) у 46 % больных ХОБЛ и АГ и у 33 % больных АГ (p = 0,01). Следует отметить, что среди больных с коморбидной патологией с диастолической дисфункцией 62 % составили пациенты с тяжелой ЛГ и лишь 38 % – без таковой. Случаев диастолической дисфункции по рестриктивному типу (Е/А более 2,1) в исследуемой когорте установлено не было.

Относительный риск диастолической дисфункции при наличии фенотипа ХОБЛ в сочетании с АГ, в сравнении с группой АГ, составил 1,39 (95 % ДИ 0,98‑1,98), увеличение абсолютного дополнительного риска равнялось 13 % (p = 0,047). Относительный риск развития диастолической дисфункции при ХОБЛ и АГ с тяжелой легочной гипертензией, в сравнении с ХОБЛ и АГ при СДЛА < 35 мм рт. ст., равнялся 1,63 (95 % ДИ 1,21–2,18), увеличение абсолютного дополнительного риска достигало 24 % (p = 0,035);ОР при ХОБЛ и АГ с тяжелой ЛГ в сравнении с группой АГ имел цифровое значение в 1,87 (95 % ДИ 1,36–2,58),

увеличение абсолютного дополнительного риска оказалось 29 % ($p < 0,027$).

Время изоволюмического расслабления левого желудочка (табл. 4.2.1) и (см. приложение Е табл. 4.2.3) во всех группах превышало референсные значения в 1,6–1,8 раза [214] и оказалось наибольшим у больных коморбидной формой патологии ХОБЛ и АГ – (138,3 ± 0,45) мс. При оценке ковариат на IVRT влияли наличие коморбидной ХОБЛ и частота ее обострений, которые объясняли 46,6 и 8,3% дисперсии соответственно.

При стратификации по уровню ЛГ наибольшие значения IVRT были характерны для больных подгруппы ХОБЛ с тяжелой ЛГ и АГ (151,0 ± 0,45) мс, средние – для подгруппы ХОБЛ и АГ без тяжелой ЛГ (136,3 ± 0,12) мс и наименьшие – для группы АГ (121,5 ±0,18) мс.

При стратификации по частоте обострений IVRT было максимальным в подгруппе ХОБЛ и АГ с частыми обострениями и составляло (139,9 ± 0,38) мс, что превышало показатель в подгруппе ХОБЛ и АГ с редкими обострениями (136,9 ± 0,84) мс и превышало значения параметра в группе АГ (121,5 ± 0,18) мс в 1,2 раза ($p = 0,048$).

Время замедления раннего диастолического наполнения левого желудочка – DT (табл. 4.2.1) и (см. приложение Е табл. 4.2.3) превышало нормативные показатели (> 200 мс) в группах коморбидной формой патологии ХОБЛ и АГ (220,9 ± 0,36) мс и приближалось к показателям группы АГ – (195,8 ± 3,01) мс [Howard L.S. et al., 2012]. При оценке ковариат на DT влияло наличие коморбидной ХОБЛ, которая объясняла 5,9 % дисперсии.

При стратификации по уровню ЛГ наиболее высокие параметры DT были зафиксированы у больных подгруппы ХОБЛ и АГ с тяжелой ЛГ – (229,6 ± 0,15) мс, для подгруппы ХОБЛ и АГ без тяжелой ЛГ ниже – (219,5 ± 0,24) мс и для больных группы АГ в 1,2 раза меньшие – (195,8 ± 3,01) м/с ($p = 0,041$). При стратификации по частоте обострений DT было максимальным в подгруппе ХОБЛ и АГ с частыми обострениями (220 ± 0,91 мс) и значимо меньше в группе АГ (195,8 ± 3,01) мс ($p = 0,046$).

Соотношение ТИМ/Д в общей сонной артерии (табл. 4.2.1) и

(см. приложение Е табл. 4.2.3) оказалось увеличенным в группе больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ (0,13 ± 0,003) см, не отличаясь от показателя в группе АГ без ХОБЛ (0,12 ± 0,003) см. При оценке ковариат на ТИМ/Д влияли наличие коморбидной ХОБЛ и ее обострений, которые объясняли (4,0 и 15,6) % дисперсии соответственно.

При стратификации по уровню ЛГ наиболее высокие параметры ТИМ/Д были зафиксированы у больных подгруппы ХОБЛ и АГ с тяжелой ЛГ и составляли (0,17 ± 0,007) см, тогда как при легкой ЛГ и в группе АГ в 1,3 раза меньше – (0,13 ± 0,003 и 0,12 ± 0,003) см (p = 0,013). При стратификации по частоте обострений показатели ТИМ/Д имели наибольшие значения в подгруппе ХОБЛ и АГ с частыми обострениями (0,15 ± 0,005) см и в 1,25 раза меньшие (0,12 ± 0,003) мс – в группе АГ (p = 0,036).

Таким образом, при фенотипе ХОБЛ в сочетании с АГ определяются нарушения структурно-функциональных показателей левых отделов сердца и крупных сосудов. Признаки гипертрофии левого желудочка наиболее часто выявляются у пациентов ХОБЛ в сочетании с АГ при наличии тяжелой легочной гипертензии. Согласно ковариат, на показатели структуры и функции левого желудочка и общей сонной артерии оказывают влияние наличие коморбидной ХОБЛ и частота ее обострений.

4.3 Состояние системы микроциркуляции при артериальной гипертензии в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких

Результаты лазерной допплеровской флуометрии, выполненные с проведением функциональных проб (дыхательной, окклюзионной, тепловой) для комплексной оценки микроциркуляции, в том числе – резервного кровотока, изучения сосудодвигательной функции эндотелия, представлены в таблицах 4.3.1, 4.3.2 и (см. приложение Ж табл. 4.3.3).

Показатель базальной микроциркуляции (ПМ) оказался сниженным в наибольшей степени в группе с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ, что

оказалось в 1,3 раза меньше, чем в группе АГ без ХОБЛ и в 1,5 раза ниже аналогичного показателя в группе ХОБЛ и составляло (3,0 ± 0,04) перф. ед. против (4,1 ± 0,02 и 4,7 ± 0,02) перф. ед. соответственно (p = 0,025 и p = 0,019 соответственно) (табл. 4.3.1).

Из ковариат на показатель влияла частота обострений коморбидной ХОБЛ, которая объясняла 3,4 % дисперсии (см. приложение Ж табл. 4.3.3). При стратификации по уровню ЛГ в подгруппе ХОБЛ с тяжелой ЛГ и АГ показатель базальной микроциркуляции оказался значительно ниже (2,18 ± 0,04) перф. ед., чем при легкой степени ЛГ(3,16 ± 0,033) перф. ед., отличаясь в меньшую сторону от аналогичных цифр в группах изолированных АГ и ХОБЛ в 1,9 (p = 0,002) и 2,2 раза (p = 0,017) соответственно. При стратификации по частоте обострений не было установлено отличий ПМ ни у больных ХОБЛ в сочетании с АГ, ни у ХОБЛ без АГ (табл. 4.3.2).

При амплитудно-частотном анализе данных ЛДФ, медленные (вазомоторные) колебания (LF), обусловленные ритмичным сокращением гладкомышечных клеток прекапиллярных сфинктеров, не выходили за пределы референсных значений (табл. 4.3.1). Однако в группе больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ цифры LF оказались меньшими, чем в группах изолированного течения АГ и ХОБЛ в 1,7 (p = 0,011) и 1,4 раза (p=0,016) соответственно.

Из ковариат на величину зависимой переменной не влиял ни один из показателей (см. приложение Ж табл. 4.3.3). При стратификации по уровню ЛГ в подгруппе ХОБЛ и АГ с тяжелой ЛГ значения LF оказалась наименьшими (0,37±0,005) перф. ед., в 1,6 раза (p = 0,018) отличаясь от идентичных параметров в подгруппе с легкой степенью ЛГ, в 2,7 раза (p = 0,002) в группах изолированного течения АГ и 2,2 раза (p = 0,009) – ХОБЛ. При стратификации по частоте обострений не было установлено отличий показателя вазомоторных колебаний ни в одной из групп (табл. 4.3.2).

Амплитуда пульсовых колебаний (CF), под которой понимались проведенные к микроциркуляторному руслу пульсовые волны, обусловленные изменениями скорости движения эритроцитов в микрососудах за счет перепадов

систолического и диастолического артериального давления, оказалась в большей степени сниженной в группе с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ (0,25 ± 0,031) перф. ед., а также у больных ХОБЛ без АГ (0,28± 0,027) перф. ед., что отличалось от показателей группы АГ в 1,5 раза (p = 0,035) (табл. 4.3.1). Из ковариат на показатель влияли гендерные особенности, наличие коморбидной ХОБЛ и частота ее обострений ХОБЛ, которые объясняли 4,0 %; 58,4% и 7,1% дисперсии соответственно (см. приложение Ж табл. 4.3.3).

Таблица 4.3.1 – Параметры микроциркуляции у больных АГ в зависимости от коморбидности с ХОБЛ, включая дополнительную стратификацию по уровню ЛГ

Показатель	АГ и ХОБЛ (n = 135)			АГ (n = 117)	ХОБЛ (n = 108)	F	p
	Все больные группы	СДЛА > 35 мм рт. ст. (n = 18)	СДЛА < 35 мм рт. ст. (n = 117)				
1	2	3	4	5	6	7	10
ПМ базальный уровень, перф.ед,	3,0 ± 0,04	2,18 ± 0,04	3,16 ± 0,033	4,1 ± 0,02	4,7 ± 0,02	341,163	$p < 0,0001^{1}$
LF, перф.ед.	0,57 ± 0,007	0,37 ± 0,005	0,60 ± 0,002	0,99 ± 0,004	0,80 ± 0,009	325,906	$p < 0,0001^{1}$
CF, перф. ед.	0,25 ± 0,031	0,19 ± 0,005	0,27 ± 0,003	0,39 ± 0,019	0,28 ± 0,027	246,089	$p < 0,0001^{1}$
ДП РКК, %	44,3 ± 0,29	52,7 ± 0,23	43,0 ± 0,06	26,0 ± 0,11	28,8 ± 0,11	1063,553	$p < 0,0001^{1}$
ОП биол. нуль, п.фед	2,7 ± 0,03	1,9 ± 0,05	2,8 ± 0,02	2,7±0,02	2,5 ± 0,04	1,979	$p < 0,0001^{2,3,4}$
ОП РК, %	330,7 ± 5,24	472,4 ± 1,80	308,8 ± 2,39	286,4 ±0,10	295,9 ±0,15	32,682	$p < 0,0001^{1}$
ОП Т 1/2, с	13,7 ± 0,15	10,1 ± 0,07	14,2 ± 0,10	23,4 ± 0,21	20,5 ± 0,05	463,567	$p < 0,0001^{1}$
ТП ПМ наг. / ПМ исх.	5,6 ± 0,06	3,8 ± 0,01	5,9 ± 0,01	9,0 ± 0,01	7,6 ± 0,01	623,791	$p < 0,0001^{1}$

Примечания:

1 – различия достоверны между всеми группами;

2– различия достоверны между группами ХОБЛ и АГ и только АГ;

3 – различия достоверны между группами ХОБЛ с тяжелой ЛГ и АГ и только АГ;

4 – различия достоверны между группами ХОБЛ с тяжелой ЛГ и АГ и ХОБЛ и АГ без тяжелой ЛГ. Достоверность различий с учетом возраста, длительности АГ или ХОБЛ, частоты обострений ХОБЛ, значения индекса пачка-лет.

Таблица 4.3.2 – Параметры микроциркуляции у больных АГ в зависимости от коморбидности с ХОБЛ. Стратификация групп ХОБЛ по частоте обострений

Показатель	АГ и ХОБЛ (n = 135)			АГ(n = 117)	ХОБЛ(n = 108)			p
	Все больные группы	Частые обострения ХОБЛ (n = 74)	Редкие обострения ХОБЛ (n = 61)		Все больные группы	Частые обострения ХОБЛ (n = 49)	Редкие обострения ХОБЛ (n = 59)	
1	2	3	4	5	6	7	8	9
ПМ базальный уровень, перф. ед.	3,0 ± 0,04	2,9 ± 0,04	3,1 ± 0,07	4,1 ± 0,02	4,7 ± 0,02	4,6 ± 0,02	4,7 ± 0,04	$p < 0,0001^{2,3,4,5,6,7,8}$
LF, перф. ед.	0,57 ± 0,007	0,59 ± 0,006	0,54 ± 0,013	0,99 ± 0,004	0,80 ± 0,009	0,8 ± 0,011	0,78 ± 0,013	$p < 0,0001^{2,3,4,5,6,7}$
CF, перф. ед.	0,25 ± 0,031	0,27 ± 0,003	0,24 ± 0,006	0,39 ± 0,019	0,28 ± 0,027	0,28 ± 0,003	0,29 ± 0,004	$p < 0,0001^{2,3,4,5,6,7,8}$
ДП РКК, %	44,3 ± 0,29	43,5 ± 0,24	45,3 ± 0,56	26,0 ± 0,11	28,8 ± 0,11	28,8 ± 0,17	28,8 ± 0,15	$p < 0,0001^{2,3,4,5,6,7}$
ОП биол. ноль, перф. ед.	2,7 ± 0,03	2,7 ± 0,03	2,6 ± 0,05	2,7 ± 0,02	2,5 ± 0,04	2,5 ± 0,06	2,5 ± 0,06	$p < 0,0001^{2,3,4,5,6,7}$
ОП РК, %	330,7 ± 5,24	315,1 ± 4,78	350,2 ± 9,61	286,4 ± 0,10	295,9 ± 0,15	296,0 ± 0,22	295,8 ± 0,21	$p < 0,0001^{2,3,4,5,6,7,8}$
ОП Т 1/2, с	13,7 ± 0,15	14,3 ± 0,16	12,9 ± 0,23	23,4 ± 0,21	20,5 ± 0,05	20,5 ± 0,07	20,5 ± 0,07	$p < 0,0001^{2,3,4,5,6,7,8}$

Показатель	АГ и ХОБЛ (n = 135)			АГ(n = 117)	ХОБЛ(n = 108)			p
	Все больные группы	Частые обострения ХОБЛ (n = 74)	Редкие обострения ХОБЛ (n = 61)		Все больные группы	Частые обострения ХОБЛ (n = 49)	Редкие обострения ХОБЛ (n = 59)	
1	2	3	4	5	6	7	8	9
ТП ПМ наг. / ПМ исх.	5,6 ± 0,06	5,8 ± 0,05	5,4 ± 0,12	9,0 ± 0,01	7,6 ± 0,01	7,6 ± 0,01	7,6 ± 0,01	$p < 0,0001^{2,3,4,5,6,7}$

Примечания:

1 – различия достоверны между всеми группами;

2 – различия достоверны между группами ХОБЛ и АГ и АГ;

3 – различия достоверны между группами ХОБЛ и АГ и ХОБЛ;

4 – различия достоверны между группами ХОБЛ с частыми обострениями и АГ и только АГ;

5 – различия достоверны между группами ХОБЛ с редкими обострениями и АГ и только АГ;

6 – различия достоверны между группами ХОБЛ с частыми обострениями и АГ и ХОБЛ с частыми обострениями;

7 – различия достоверны между группами ХОБЛ с редкими обострениями и АГ и ХОБЛ с редкими обострениями;

8 – различия достоверны между группами ХОБЛ с редкими обострениями и АГ и ХОБЛ с частыми обострениями и АГ;

9 – различия достоверны между группами ХОБЛ с редкими обострениями и ХОБЛ с частыми обострениями. Достоверность различий с учетом возраста, длительности АГ или ХОБЛ, частоты обострений ХОБЛ, значения индекса пачка-лет.

При стратификации по уровню ЛГ в подгруппе ХОБЛ и АГ с тяжелой ЛГ показатель пульсовых колебаний оказался значимо меньше, чем в подгруппе с легкой степенью ЛГ, отличался в меньшую сторону от аналогичных цифр в группах изолированных АГ и ХОБЛ в 4,7 и 1,5 раза соответственно ($p < 0,001$ и $p = 0,034$ соответственно). При стратификации по частоте обострений не было установлено отличий индекса CF ни у больных ХОБЛ в сочетании с АГ, ни при ХОБЛ без АГ (табл. 4.3.2).

При проведении дыхательной пробы (ДП) отмечено значительное увеличение от референсных значений показателя резерва капиллярного кровотока (РКК), что свидетельствовало о снижении компенсаторных возможностей кожного кровотока, в наибольшей степени выраженное в группе коморбидного течения ХОБЛ и АГ – (44,3 ± 0,29) % (табл. 4.3.1). В то же время в группах изолированных АГ и ХОБЛ значения ДП РКК оказались существенно ниже и приближались к нормативным значениям, указывая на лучшее состояние процессов микроциркуляции (26,0 ± 0,11 и 28,8 ± 0,11) %. Из ковариат на показатель влияли наличие коморбидной ХОБЛ и частота ее обострений ХОБЛ, которые объясняли (85,8 и 3,8) % дисперсии соответственно (см. приложение Ж табл. 4.3.3). При стратификации по уровню ЛГ в подгруппе ХОБЛ и АГ с тяжелой легочной гипертензией значения ДП РКК оказалась наибольшими, в 1,2 раза ($p = 0,041$) отличаясь от идентичных параметров в подгруппе с легкой степенью ЛГ, и в 2,1 раза ($p = 0,013$) – в группах изолированного течения АГ и ХОБЛ. При стратификации по частоте обострений не было установлено отличий показателя вазомоторных колебаний ни у больных ХОБЛ в сочетании с АГ, ни при ХОБЛ без АГ (табл. 4.3.2).

При проведении окклюзионной пробы (ОП) показатель «биологического нуля» (ОП биол.нуль), во всех группах незначительно превышал референсные значения (табл. 4.3.1). Из ковариат на показатель влияли частота обострений ХОБЛ, которая объясняла 1,7 % дисперсии (см. приложение Ж табл. 4.3.3). При стратификации по уровню ЛГ в подгруппе ХОБЛ с тяжелой легочной гипертензией и АГ значения ОП «биологический нуль» оказались наименьшими (1,9 ± 0,05) перф. ед., что в 1,5 раза ($p = 0,034$) отличались от аналогичных показателей в подгруппе с

легкой степенью ЛГи в 1,4 раза (p = 0,039) – группах изолированного течения АГ и ХОБЛ.

Показатель резерва кровотока (РК) при выполнении окклюзионной пробы (ОП) оказался повышенным во всех группах обследованных, что свидетельствовало об ухудшении регуляции кожного кровотока (табл. 4.3.1). При стратификации по уровню ЛГ в подгруппе ХОБЛ с тяжелой ЛГ и АГ значения ОП РК оказались максимальными (472,4 ± 1,80) %, в 1,5 раза (p = 0,026) опережая аналогичные показатели в подгруппе с легкой степенью ЛГ и в 1,6 раза (p = 0,022) – в группах изолированного течения АГ и ХОБЛ. При стратификации по частоте обострений наибольшие сдвиги были зафиксированы у больных ХОБЛ в сочетании с АГ с редкими обострениями основного заболевания (табл. 4.3.2).

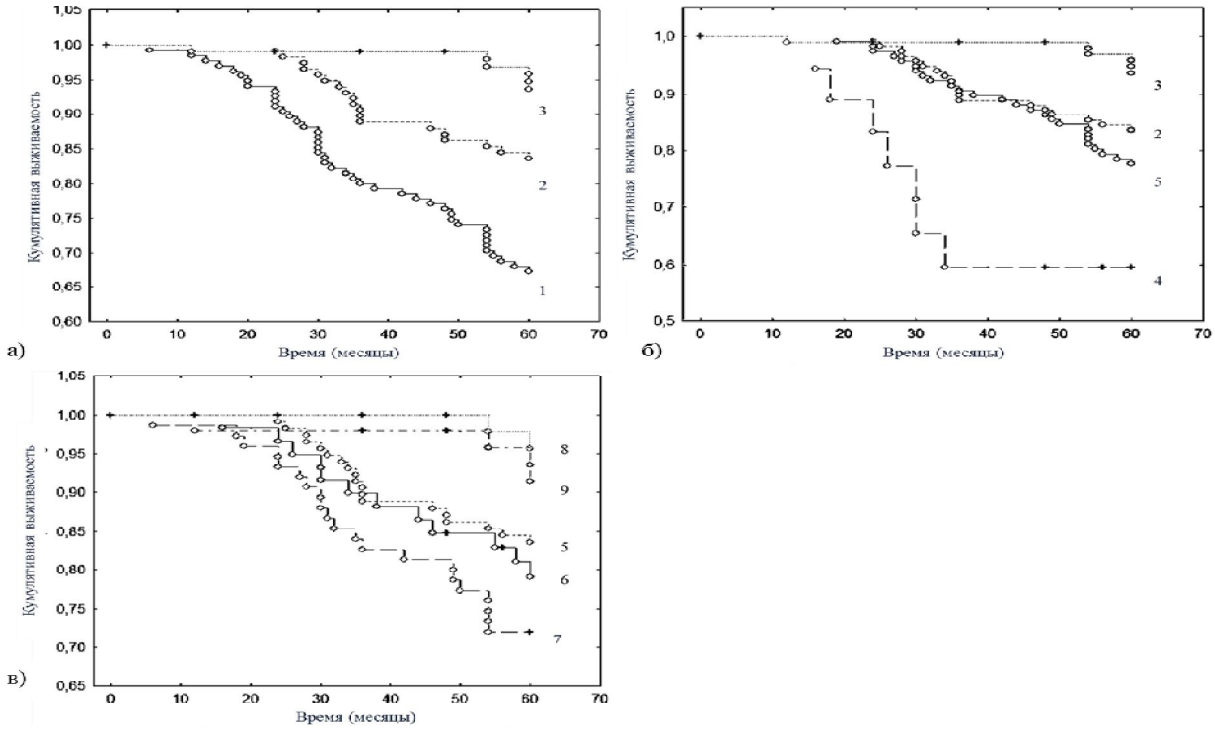
При проведении окклюзионной пробы показатель времени полувосстановления кровотока (ОП Т1/2), оказался пониженным во всех группах (табл. 4.3.1). Из ковариат на показатель влияли: коморбидная ХОБЛ и частота ее обострений, которые объясняли (72,6 и 3,9) % дисперсии соответственно (см. приложение Ж табл. 4.3.3). При стратификации по уровню ЛГ в подгруппе ХОБЛ и АГ с тяжелой ЛГ показатель ОП Т1/2 имел минимальные значения (10,1 ± 0,07) с, что в 1,4 раза (p = 0,020) отставало от идентичных параметров в подгруппе с легкой степенью ЛГ и в 2,3 раза (p = 0,006) – в группах изолированного течения АГ и ХОБЛ. При стратификации по частоте обострений наибольшие изменения зависимой переменной были обнаружены у больных ХОБЛ в сочетании с АГ с редкими обострениями основного заболевания (табл. 4.3.2).

По результатам тепловой пробы отношение показателя микроциркуляции при нагревании к его исходным значениям (ТП ПМ/ПМ исх.) оказалось пониженным во всех группах больных, что указывало на низкие резервные возможности микроциркуляторного русла (табл. 4.3.1). Из ковариат на показатель влияли коморбидная ХОБЛ и частота ее обострений, которые объясняли (78,0 и 5,4) % дисперсии соответственно (см. приложение Ж табл. 4.3.3). При стратификации по уровню ЛГ в подгруппе ХОБЛ и АГ с тяжелой ЛГ показатель ТП ПМ/ПМ исх. имел

наименьшую выраженность (3,8 ± 0,01), в 1,6 раза (p = 0,014) отличавшуюся от аналогичных параметров в подгруппе с легкой степенью ЛГ и в 2,1 раза (p = 0,007) – в группах изолированного течения АГ и ХОБЛ. При стратификации по частоте обострений не было установлено отличий показателя ТП ПМ/ПМ исх. в тепловой пробе ни у больных ХОБЛ в сочетании с АГ, ни в группе ХОБЛ без АГ (табл. 4.3.2).

Таким образом, при фенотипе ХОБЛ в сочетании с АГ выявляются расстройства капиллярного кровотока, выраженные в большей степени, чем при изолированном течении заболеваний. В наибольшей степени нарушения со стороны микроциркуляторного русла регистрируются у пациентов с коморбидностью ХОБЛ и АГ при наличии тяжелой легочной гипертензии, на фоне редких обострений ХОБЛ.

Пятилетняя выживаемость без сердечно-сосудистых событий (рис. 4.3.1) оказалась меньшей в группе коморбидной патологии (61,7 %), чем при изолированном течении заболеваний: (81,1 и 88,8) % при АГ и ХОБЛ соответственно (p < 0,0001).



Примечание: а) в группах коморбидная патология и АГ; б) при стратификации по тяжести ЛГ; в) при стратификации по частоте обострений; + – цензурированный случай; ○ – завершенный случай; 1 – ХОБЛ и АГ; 2 – АГ; 3 – ХОБЛ; 4 – ХОБЛ и АГ с тяжелой ЛГ; 5 – ХОБЛ и АГ без тяжелой ЛГ; 6 – ХОБЛ и АГ с редкими обострениями; 7 – ХОБЛ и АГ с частыми обострениями; 8 – ХОБЛ с редкими обострениями; 9 – ХОБЛ с частыми обострениями.

Рисунок 4.3.1 – Пятилетняя выживаемость без сердечно-сосудистых событий больных АГ

При стратификации по тяжести ЛГ наименьшая выживаемость без сердечно-сосудистых осложнений была зафиксирована в подгруппе ХОБЛ и АГ с тяжелой ЛГ (59,6 %), в подгруппе ХОБЛ и АГ без тяжелой ЛГ выживаемость без сердечно-сосудистых осложнений оставалась меньше, чем в подгруппах изолированного течения заболеваний: 71,8 % при ХОБЛ и АГ без тяжелой ЛГ, 81,1 % – при АГ и 88,8 % – при ХОБЛ.

При стратификации по частоте обострений выживаемость без сердечно-сосудистых осложнений также была меньше при коморбидной патологии, при этом в подгруппах с частыми обострениями меньше, чем в

подгруппах с редкими обострениями.

По результатам регрессионного анализа с выживаемостью без сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ были ассоциированы: коморбидная ХОБЛ (увеличивает вероятность сердечно-сосудистых событий в течение 5 лет в 1,6 раза), ТИМ/Д (увеличивает вероятность сердечно-сосудистых событий в течение 5 лет в 1,15 раз), вариабельность ДАД ночью (увеличивает вероятность сердечно-сосудистых событий в течение 5 лет в 1,26 раза) (табл. 4.3.4).

Таблица 4.3.4 – Клинико-функциональные параметры, ассоциированные с выживаемостью без сердечно-сосудистых событий больных АГ (регрессионный анализ Кокса)

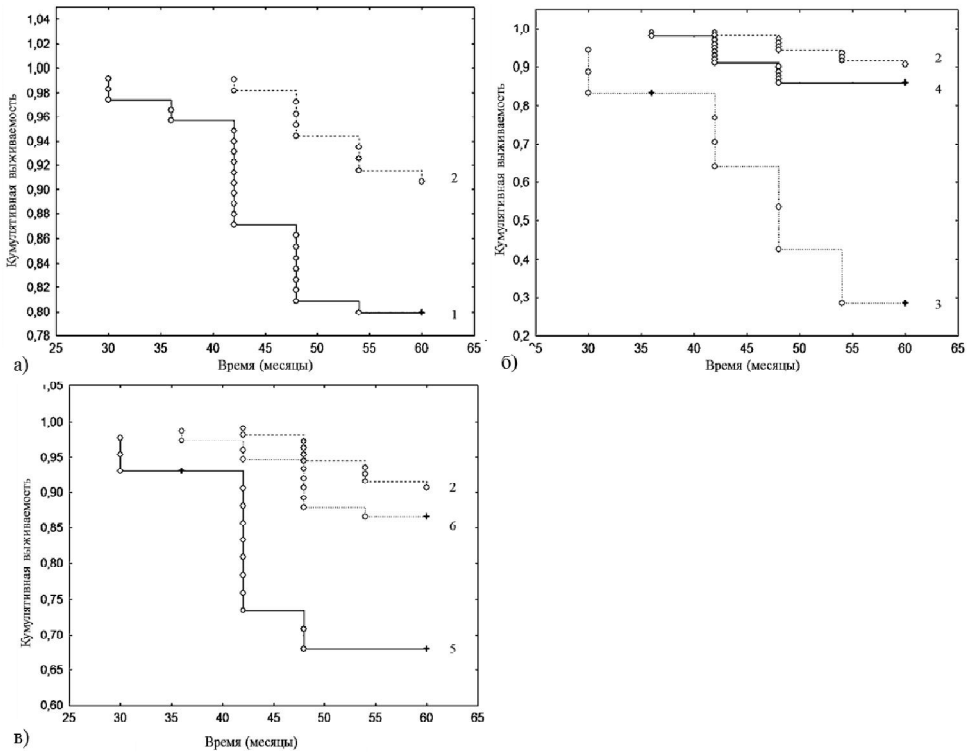
Предиктор	B	Стандартная ошибка	t	exp(B)	Wald	p
Коморбидная ХОБЛ	0,49	0,244899	2,018077	1,6392	4,072633	0,043592
ТИМ/Д	0,46	1,986247	2,390995	1,154811	3,716856	0,016809
Вариабельность ДАД ночью, мм рт. ст.	0,23	0,095280	2,423582	1,2598	5,873748	0,015374

Пятилетняя выживаемость без ремоделирования крупных сосудов (рис. 4.3.1) была меньше в группе коморбидной патологии по сравнению с АГ без ХОБЛ (79,7 и 91,5 % соответственно, p = 0,005).

При стратификации по уровню легочной гипертензии пятилетняя выживаемость без ремоделирования сосудов оказалась значительно меньше у больных ХОБЛ и АГ с тяжелой ЛГ (25,6 %, p = 0,01), чем у больных ХОБЛ и АГ без тяжелой ЛГ (86,0 %) и АГ (91,5 %), различий между которыми не было.

При стратификации по уровню ЛГ пятилетняя выживаемость без ремоделирования сосудов была значительно меньше у больных ХОБЛ и АГ с тяжелой ЛГ (25,6 %, p = 0,01), чем у больных ХОБЛ и АГ без тяжелой ЛГ (86,0 %)

и АГ (91,5 %), различий между которыми не зафиксировано было (рис. 4.3.2).



Примечание: а) в группах коморбидная патология и АГ; б) при стратификации по тяжести ЛГ; в) при стратификации по частоте обострений; + – цензурированный случай; ○ – завершенный случай; 1 – ХОБЛ и АГ; 2 – АГ; 3 – ХОБЛ с тяжелой ЛГ и АГ; 4 – ХОБЛ и АГ без тяжелой ЛГ; 5 – ХОБЛ с редкими обострениями и АГ; 6 – ХОБЛ с частыми обострениями и АГ.

Рисунок 4.3.2 – Пятилетняя выживаемость без ремоделирования сосудов больных АГ

При стратификации по частоте обострений наименьшая выживаемость оказалась в подгруппе ХОБЛ с редкими обострениями и АГ – 67,1 %, ($p = 0,0005$), в подгруппе ХОБЛ с частыми обострениями и АГ – 86,5 %, в подгруппе АГ – 91,5 %.

РЕЗЮМЕ

У больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ выявляются сдвиги в параметрах системной гемодинамики, в значительной степени определяемые

степенью тяжести легочной гипертензии: частота сердечных сокращений оказалась выше при коморбидности АГ и ХОБЛ при наличии тяжелой легочной гипертензии, что обьяснялось реакцией вегетативной нервной системы на гипоксемию, характерную для пациентов с высокими значениями систолического давления в легочной артерии.

Аналогичные изменения прослеживаются в отношении показателей дневной и ночной вариабельности, а также скорости утреннего подьема систолического и диастолического АД, которые в подгруппе ХОБЛ и АГ с тяжелой ЛГ имели повышающий тренд по сравнению с данными подгруппы с легкой ЛГ, и достоверно опережали аналогичные значения в группе АГ без ХОБЛ. Наибольшая вариабельность ночных уровней диастолического АД была обнаружена в подгруппе АГ и ХОБЛ с редкими обострениями в связи с преобладанием в данной подгруппе пациентов с тяжелой ЛГ, для которых характерны значительные суточные колебания АД.

При оценке ковариат оказалось, что на ночную вариабельность систолического и диастолического АД оказывает влияние только частота обострений ХОБЛ, тогда как на показатель среднего гемодинамического давления – длительность ХОБЛ.

У пациентов с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ выявляются сдвиги в параметрах структуры и функции левых отделов сердца и крупных сосудов, обусловленные в значительном проценте случаев степенью тяжести легочной гипертензии. Признаки гипертрофии левого желудочка, включающие показатели ММЛЖ, ИММЛЖ, ТМЖП и ТЗСЛЖ, оказалась наиболее высокими при коморбидности АГ и ХОБЛ при наличии тяжелой ЛГ. При оценке ковариат, кроме основного фактора (коморбидной ХОБЛ), на показатели влияла частота обострений ХОБЛ. При стратификации по частоте обострений были установлены большие значения структурных параметров левых отделов сердца у больных коморбидным вариантом течения ХОБЛ и АГ с частыми обострениями ХОБЛ.

Наиболее значимые признаки диастолической дисфункции по типу

замедленной релаксации, включая: скорость раннего и позднего диастолического наполнения левого желудочка (Е и А), отношение Е/А, время изоволюмического расслабления левого желудочка (IVRT) и замедления кровотока раннего диастолического наполнения левого желудочка (DT) определены в подгруппе АГ и ХОБЛ с тяжелой легочной гипертензией.

При стратификации по частоте обострений были установлены большие изменения показателей функции левых отделов сердца у больных коморбидным вариантом течения ХОБЛ и АГ с редкими обострениями ХОБЛ.

Ремоделирование крупных сосудов по соотношению ТИМ/Д в общей сонной артерии оказалось повышенным у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ при тяжелой легочной гипертензии, на частоту ремоделирования влияли: наличие коморбидной ХОБЛ и ее обострений.

У пациентов с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ определяются нарушения со стороны микроциркуляторного русла, определяемые степенью тяжести легочной гипертензии. При проведении функциональных проб (дыхательной, окклюзионной и тепловой), наиболее значимые признаки сосудистой дистонии, включая изменения показателей резерва капиллярного кровотока в дыхательной пробе (ДП РКК), «биологического нуля» (ОП биол. нуль), резерва кровотока (ОП РК) и времени полувосстановления кровотока (ОП Т1/2) при проведении окклюзионной пробы, отношение показателя микроциркуляции при нагревании к его исходным значениям (ТП ПМ/ПМ исх.) в ходе тепловой пробы, были зафиксированы в подгруппе ХОБЛ и АГ с тяжелой легочной гипертензией. При стратификации по частоте обострений были установлены большие изменения функции микроциркуляторного русла у больных коморбидным вариантом течения ХОБЛ и АГ с редкими обострениями ХОБЛ.

Наименьшая пятилетняя выживаемость без сердечно-сосудистых событий отмечается в группе больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ, преимущественно у пациентов с тяжелой легочной гипертензией и частыми обострениями ХОБЛ. С выживаемостью без сердечно-сосудистых событий у больных АГ ассоциированы: коморбидная ХОБЛ, ТИМ/Д, вариабельность ДАД

ночью.

Пятилетняя выживаемость без ремоделирования крупных сосудов была меньше в группе с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ по сравнению с изолированным течением АГ, в наибольшей степени – у больных ХОБЛ и АГ с тяжелой ЛГ и редкими обострениями ХОБЛ. С выживаемостью без ремоделирования сосудов у больных АГ были ассоциированы: коморбидная ХОБЛ и тип суточного профиля АД «non-dipper». Структурно-функциональными параметрами системной гемодинамики, микроциркуляции и показателей левого желудочка, ассоциированными с ХОБЛ и АГ оказались ТИМ/Д, суточный профиль АД «non‑dipper» и базальный уровень ПМ.

ГЛАВА 5 НУТРИТИВНЫЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ФЕНОТИПА ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Наиболее часто встречающимися нутритивными нарушениями при ХОБЛ являются проатерогенная дислипидемия и инсулинорезистентность, тогда как при АГ – избыточная масса тела, дислипидемия, инсулинорезистентность и нарушения углеводного обмена. В связи с тем, что процессы системного воспаления, характерного для патогенеза ХОБЛ, оказывают определенное влияние на состояние адипоцитокинового статуса, исследование нутритивных особенностей у больных ХОБЛ в сочетании с АГ было проведено с учетом подгрупп пациентов с частыми (n = 74) и редкими (n = 61) обострениями ХОБЛ.

5.1 Оценка фактического питания, антропометрических параметров и структуры нутритивных нарушений при фенотипе хронической обструктивной болезни легких в сочетании с артериальной гипертензией

Изучение особенностей фактического питания обследованных свидетельствовало о недостаточном потреблении всеми пациентами микроэлементов и витаминов, пищевых волокон, полиненасыщенных жирных кислот, с одновременным увеличением в составе рациона продуктов с высоким содержанием насыщенных жирных кислот, холестерина, общего жира, хлорида натрия, добавленной сахарозы и общих углеводов, в то время, как количество в пище белка, аскорбиновой кислоты и железа соответствовало нормативным значениям (табл. 5.1.1).

Таблица 5.1.1 – Отклонения фактического питания по нутриентам от адекватного у больных в исследуемых группах, %

Показатель	Контрольная группа (n = 99)	ГуппаАГ (n = 117)	Группа ХОБЛ (n = 108)	Группа ХОБЛ и АГ (n = 135)	
				Редкие обострения ХОБЛ (n = 61)	Частые обострения ХОБЛ (n = 74)
Белок	+2,42^	+2,31^	+2,50^	+2,41^	+2,49^
Холестерин	+3,04	+8,27	+7,15	+8,31	+8,34
Пищевые волокна	–64,43	–61,15	–63,05	–64,31	–65,35
Натрий	+2,98^	+4,21	+2,65^	+4,60	+4,65
Кальций	–14,82	–15,02	–14,12	–14,7	–14,02
Магний	–12,47	–18,43	–16,58	–16,49	–17,43
Железо	–2,54^	–2,72^	–2,33^	–2,71^	–2,89^
Витамин А	–27,65	–32,52	–29,54	–29,14	–30,11
Витамин В1	–10,43	–14,21	-11,58	–11,82	–12,45
Витамин В2	–9,32	–11,53	–12,22	–10,71	–11,78
Ниацин	–7,43	–8,84	–8,06	–7,43	–7,73
Витамин С	–2,34^	–2,95^	–2,72^	–2,63^	–2,98^
Общий жир	+14,34	+29,26	+19,43	+29,10	+31,12
НЖК	+7,56	+22,34	+9,56	+23,62	+24,49
ПНЖК	–6,43	–13,36	–9,35	–13,58	–14,43
n 3 — ПНЖК	–6,13	–14,32	–13,23	–14,21	–15,54
n 6 — ПНЖК	–3,06	–7,43	–8,33	–9,73	–10,21
Добавленный сахар	+13,43	+17,34	+14,23	+17,54	+18,34
Общие углеводы	+4,53	+6,65	+5,02	+6,98	+7,07

Примечание: «+» – риск избытка нутриента в питании; «–» – риск недостатка нутриента в питании; ^ – низкий риск избытка или недостатка нутриента в питании (< 3 %)

Во всех исследуемых группах выявлялись нарушения питания в связи с несбалансированностью по макро- и микронутриентам без статистически значимых различий. У пациентов фенотипа ХОБЛ в сочетании с АГ определено

превышение потребления общего жира на 31,1 %, натрия – на 4,7 %, холестерина и углеводов – на 8,3 и 7,1 % соответственно. Кроме того, результаты исследования указывали на чрезмерное потребление добавленного сахара на 18,3 % и насыщенных жирных кислот – на 24,5 % от рекомендуемого потребления, на фоне недостатка в рационе микроэлементов – Ca^{2+} и Mg^{2+}, ретинола, ниацина, витаминов группы В, пищевых волокон и полиненасыщенных жирных кислот.

При изучении антропометрических параметров и результатов биоимпедансометрии было установлено следующее (табл. 5.1.2) : исследуемые группы достоверно не отличались по возрасту, росту и весу, в то время как среди обследованных с АГ регистрировались наибольшие значения окружности талии (ОТ) и индекса соотношения окружности талии и окружности бёдер ОТ/ОБ, превышавшие аналогичные параметры в контрольной группе в 1,2 (p = 0,0421) и 1,18 раза (p = 0,048).

Таблица 5.1.2 – Антропометрическая характеристика у больных в исследуемых группах

Показатель	Контрольная группа (n = 99)	Группа АГ (n = 117)	Группа ХОБЛ (n = 108)	Группа ХОБЛ и АГ (n = 135)	
				Редкие обострения ХОБЛ (n = 61)	Частые обострения ХОБЛ (n = 74)
Возраст, лет	51,3 ± 0,65	55,4 ± 0,72	52,5 ± 0,81	53,8 ± 0,25	54,2 ± 0,84
Вес, кг	78,00 ± 17,5	84,14 ± 18,57*	78,38 ± 13,54	69,85 ± 12,49	73,85 ± 11,49
Рост, см	167,11 ± 8,74	162,58 ± 9,17	170,31 ± 8,54	160,54 ± 6,94	165,46 ± 6,94
ИМТ, кг/м2	27,28 ± 6,15	31,17 ± 2,57*	27,02 ± 2,85	27,10 ± 2,88	26,98 ± 2,88
Окружность талии (ОТ), см	83,00 ± 18,76	101,67 ± 15,63*	91,50 ± 17,04	91,21 ± 12,21	89,23 ± 14,21
Окружность бедер (ОБ), см	105,56 ± 11,71	110,74 ± 11,33	103,31 ± 10,59	98,71 ± 6,73	99,77 ± 7,83
ОТ/ОБ, услов.ед.	0,78 ± 0,11	0,92 ± 0,09*	0,88 ± 0,12	0,89 ± 0,19	0,89 ± 0,17
Примечание – * критерий достоверности отличий от группы контроля (p < 0,05).					

Изучение антропометрических показателей у пациентов с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ свидетельствовало об отсутствии значимых отличий от контрольных цифр.

Исследование распределения пациентов по ИМТ позволило выявить во всех группах больных вариации индекса массы тела от нормативных величин вследствие различной частоты регистрации нормальной и избыточной массы тела (табл. 5.1.3).

Таблица 5.1.3 – Частота и структура распределения пациентов исследуемых групп по ИМТ

Показатель	Группа АГ (n = 117)	Группа ХОБЛ (n = 108)	Группа ХОБЛ и АГ (n = 135)	
			Редкие обострения ХОБЛ (n = 61)	Частые обострения ХОБЛ (n = 74)
Нормальная масса тела, чел. (%)	59,26 %	63,46 %	64,1%	59,09 %
Избыточная масса тела, чел. (%)	40,7%	36,54 %*	39,85%*	40,9 %*°
Ожирение, чел. (%)	—	—	—	—
Примечание: * – критерий достоверности отличий от группы АГ ($p < 0,05$); ° – критерий достоверности отличий от группы ХОБЛ ($p < 0,05$).				

Так, у обследованных с АГ было зафиксировано значимое снижение, по сравнению с контрольными показателями, частоты регистрации нормальной массы тела ($p = 0,0406$), при одновременном нарастании избытка массы тела у 40,7 % пациентов.

У пациентов с ХОБЛ частота выявления нормальной массы тела составляла 63,46 %, что совпадало с данными группы АГ. Вместе с тем, повышенный ИМТ определялся у 36,54 % больных, что достоверно превышало аналогичные значения группы АГ ($p = 0,018$), лиц с ожирением в данной группе выявлено не было.

У больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ была обнаружена сопоставимая с группой ХОБЛ, частота регистрации нормальной и избыточной массы тела и было зафиксировано ни одного случая ожирения.

Изучение индекса ОТ/ОБ показало, что в группе изолированного течения АГ 64,8 % пациентов имели индекс ОТ/ОБ ≤ 0,9, в то время как превышение параметра – только 35,2 %. Идентичная ситуация регистрировалась как в группе ХОБЛ, так и у пациентов с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ.

Результаты проведенного биоимпедансометрического исследования показали следующее (табл. 5.1.4): у больных АГ отмечались максимальные средние значения нормированной по росту жировой массы, которые в 1,2 раза превышали аналогичные параметры в группах контроля, ХОБЛ и ХОБЛ в сочетании с АГ ($p = 0,046$, $p = 0,042$ и $p = 0,044$ соответственно).

Таблица 5.1.4 – Показатели жировой массы по данным биоимпедансометрии у больных в исследуемых группах

Показатель	Контрольная группа (n = 99)	Группа АГ (n = 117)	Группа ХОБЛ (n = 108)	Группа ХОБЛ и АГ (n = 135)	
				Редкие обострения ХОБЛ (n = 61)	Частые обострения ХОБЛ (n = 74)
Жировая масса, нормированная по росту, кг	27,37 ± 11,17	32,15 ± 12,00	28,02 ± 11,71	26,5 ± 8,3	27,92 ± 8,57
% фактической ЖМНПР от среднего значения границ нормы	220,00 ± 55,59	295,51 ± 63,34	221,93 ± 59,09	221,11 ± 51,71	220,18 ± 58,71
Жировая масса, %	33,99 ± 6,10	38,76 ± 8,76	31,04 ± 8,99	30,44 ± 7,4	30,36 ± 8,46

Примечание: * – критерий достоверности отличий от группы контроля ($p < 0,05$); ^ – критерий достоверности отличий от группы АГ ($p < 0,05$).

Расчет тощей (безжировой) массы тела пациентов не обнаружил различий в сравниваемых группах (табл. 5.1.5), но у обследованных в подгруппе пациентов ХОБЛ с частыми обострениями и АГ было зафиксировано уменьшение содержания активно-клеточной массы в 1,2 раза по сравнению с контрольными цифрами (p = 0,0489), тогда как в подгруппе больных с редкими обострениями ХОБЛ – изменения не были достоверны.

Таблица 5.1.5 – Показатели тощей массы по данным биоимпедансометрии у больных в исследуемых группах

Показатель	Контрольная группа (n = 99)	Группа АГ (n = 117)	Группа ХОБЛ (n = 108)	Группа ХОБЛ и АГ (n = 135)	
				Редкие обострения ХОБЛ(n = 61)	Частые обострения ХОБЛ (n = 74)
ТМ, кг	54,62 ± 12,9	52,00 ± 10,79	51,23 ± 10,98	50,5 ± 9,6	48,99 ± 9,23*
% фактической ТМ от среднего значения границ нормы	118,67 ± 15,5	117,81 ± 15,47°	106,79 ± 14,2*^	105,4 ± 12,1*	100,36 ± 14,9*
АКМ, кг	30,48 ± 7,9	29,42 ± 7.51	28,18 ± 7,16	28,1 ± 6,60	26,94 ± 6,6*
% фактической АКМ от среднего значения границ нормы	123,67 ± 17,3	121,12 ± 20,79	112,79 ± 19,51	114,32 ± 11,5	109,27 ± 13,6*
ДАКМ, %	56,03 ± 3,4	54,36 ± 6,46	54,24 ± 4.67	53,5 ± 4,8	52,54 ± 4,47
% фактической ДАКМ от среднего значения границ нормы	105,00 ± 5,9	101,72 ± 12,19	100,07 ± 8,68	99,76 ± 4,12	96,36 ± 9,22*
СММ, кг	24,24 ± 6,8	22,25 ± 6,48	24,50 ± 5,94	23,2 ± 7,3	22,95 ± 7,46
% фактической СММ от среднего значения границ нормы	105,67 ± 16,2	103,35 ± 16,43	101,62 ± 12,47	103,1 ± 14,31	101,01 ± 18,37
ДСММ, %	47,71 ± 1,9	45,25 ± 4,15	44,73 ± 2,95	45,21 ± 2,4	44,13 ± 3,4*

Показатель	Контрольная группа (n = 99)	Группа АГ (n = 117)	Группа ХОБЛ (n = 108)	Группа ХОБЛ и АГ (n = 135)	
				Редкие обострения ХОБЛ(n = 61)	Частые обострения ХОБЛ (n = 74)
% фактической ДСММ от среднего значения границ нормы	99,56 ± 5,3	96,12 ± 6,74	94,36 ± 5,9*	96,54 ± 4,5^	93,82 ± 5,5*^

Примечание: * – критерий достоверности отличий от группы контроля ($p < 0,05$); ^ – критерий достоверности отличий от группы АГ ($p < 0,05$); ° – критерий достоверности отличий от группы ХОБЛ ($p < 0,05$).

При изучении компонентного состава тела статистически значимое увеличение внеклеточной жидкости было обнаружено только у пациентов в подгруппе с ХОБЛ с частыми обострениями и АГ, различия с контрольными значениями составили 1,2 раза ($p = 0,0432$), тогда как у обследованных в подгруппе с редкими обострениями ХОБЛ показатели носили стабильный характер (табл. 5.1.6).

Таблица 5.1.6 – Показатели общей, внутриклеточной и внеклеточной жидкости по данным биоимпедансометрии у больных в исследуемых группах

Показатель	Контрольная группа (n = 99)	Группа АГ (n = 117)	Группа ХОБЛ (n = 108)	Группа ХОБЛ и АГ (n = 135)	
				Редкие обострения ХОБЛ (n = 61)	Частые обострения ХОБЛ (n = 74)
Общая жидкость, кг	37,06 ± 9,45	38,98 ± 7,90	37,97 ± 8,04	38,34 ± 7,42	42,17 ± 8,97
% фактической ОЖ от среднего значения границ нормы	106,67 ± 15,54	109,72 ± 15,57	106,86 ± 14,44	109,55 ± 13,21	118,64 ± 18,29*
Внеклеточная жидкость, кг	15,46 ± 3,87	15,94 ± 3,11	15,66 ± 2,77	16,0 ± 3, 4	18,89 ± 3,14*

Показатель	Контрольная группа (n = 99)	Группа АГ (n = 117)	Группа ХОБЛ (n = 108)	Группа ХОБЛ и АГ (n = 135)	
				Редкие обострения ХОБЛ (n = 61)	Частые обострения ХОБЛ (n = 74)
Внутриклеточная жидкость, кг	21,30 ± 5,68	23,75 ± 5,41	23,43 ± 5,36	22,88 ± 4,65	24,96 ± 5,89
Примечание: * — критерий достоверности отличий от группы контроля (p < 0,05).					

Показатели среднего значения фазового угла, косвенно свидетельствующего о состоянии метаболических процессов на клеточном уровне, оказались минимальными у больных подгруппы ХОБЛ с частыми обострениями в сочетании с АГ, отличаясь от параметров в группе условно здоровых лиц в 1,2 раза (p = 0,048), тогда как у пациентов с изолированными вариантами АГ и ХОБЛ цифры индекса не различались (табл. 5.1.7). Также не было выявлено достоверных отличий в показателях основного и удельного основного обмена (p > 0,05).

Таблица 5.1.7 – Показатели фазового угла, основного обмена и удельного основного обмена по данным биоимпедансометрии у больных в исследуемых группах

Показатель	Контрольная группа (n = 99)	Группа АГ (n = 117)	Группа ХОБЛ (n = 108)	Группа ХОБЛ и АГ(n = 135)	
				Редкие обострения ХОБЛ (n = 61)	Частые обострения ХОБЛ (n = 74)
Фазовый угол (50 кГц), град.	6,51 ± 0,73	5,22 ± 0,95*	5,36 ± 0,77*	5,25 ± 0,8*	5,03 ± 0,85*
Удельный основной обмен, ккал/кв.м/сут	829,67 ± 42,33	822,87 ± 79,28	819,41 ± 49,97	806,92 ± 41,7	801,86 ± 51,82
% фактической	95,67 ± 4,74	95,22 ± 8,66	94,21 ± 4,42	91,86 ± 4,52	90,91 ± 3,48

Показатель	Контрольная группа (n = 99)	Группа АГ (n = 117)	Группа ХОБЛ (n = 108)	Группа ХОБЛ и АГ(n = 135)	
				Редкие обострения ХОБЛ (n = 61)	Частые обострения ХОБЛ (n = 74)
УОО от среднего значения границ нормы					
Основной обмен, ккал/сут.	1515,33 ± 252,2	1575,80 ± 237,6	1539,73 ± 226,30	1379,7 ± 199,52	1396,8 ± 208,74
Примечание: * — критерий достоверности отличий от группы контроля (p < 0,05).					

Таким образом, только у пациентов с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ в компонентном составе тела обнаруживались достоверные изменения в виде увеличения внеклеточной жидкости при одновременном снижении параметров фазового угла и процентного содержания активно-клеточной массы. При этом наиболее значимые отклонения касались пациентов из подгруппы с частыми обострениями ХОБЛ.

5.2 Состояние углеводного, белкового и липидного обмена при фенотипе хронической обструктивной болезни легких в сочетании с артериальной гипертензией

Изучение показателей белкового обмена у обследованных пациентов показало следующее (табл. 5.2.1): в группах изолированного течения АГ и изолированной ХОБЛ значимых отклонений от контрольных параметров выявлено не было. В группе с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ было зафиксировано наиболее значимое снижение фракции преальбумина, которое у пациентов подгруппы с частыми обострениями ХОБЛ отличалось от контрольных данных в 1,4 раза (p = 0,0354), что позволяло предполагать наличие у обследованных белково-энергетического дефицита.

Таблица 5.2.1 – Показатели белкового обмена у больных в исследуемых группах

Показатель	Контрольная группа (n = 99)	Группа АГ (n = 117)	Группа ХОБЛ (n = 108)	Группа ХОБЛ и АГ (n = 135)	
				Редкие обострения ХОБЛ (n = 61)	Частые обострения ХОБЛ (n = 74)
Общий белок, г/л	77,90 ± 4,22	75,72 ± 5,05	75,53 ± 4,24	72,1 ± 4,7	69,50 ± 5,64
Альбумин, г/л	48,41 ± 4,21	44,47 ± 6,30	43,98 ±4,34	44,11 ± 5,17	43,01 ± 6,81
Преальбумин, мг/дл	27,23 ± 5,24	25,73 ± 7,41	24,47 ± 7,36	24,25 ± 6,12*	20,14 ± 5,22*
Относительное количество лимфоцитов, %	36,53 ± 8,97	35,38 ± 8,56	34,82 ± 7,56	33,41 ± 6,62	31,12 ± 7,46
Трансферрин, мг/дл	266,44 ± 9,73	262,67 ± 9,55	248,50 ± 10,44	256,87 ± 8,23	246,90 ± 9,41
Примечание. * – критерий достоверности отличий от группы контроля ($p < 0,05$).					

В сыворотке крови пациентов группы АГ было найдено повышение проатерогенных фракций липидного спектра (табл. 5.2.2) : среднее значение ХС ЛПНП в группе АГ превышало показатель контроля в 1,12 раза.

Концентрация ХС ЛПОНП превышала контрольные значения и показатели группы ХОБЛ в 1,9 раза ($p = 0,0201$) и 1,4 раза ($p = 0,0339$) соответственно, а содержание триглицеридов – в 1,5 ($p = 0,0372$) и 1,4 раза ($p = 0,0291$) соответственно. Индекс атерогенности у пациентов с АГ оказался выше контрольных цифр в 1,4 раза ($p = 0,0403$) при одновременном снижении уровня ХС ЛПВП – в 1,3 раза ($p = 0,0476$).

Таблица 5.2.2 – Показатели липидного профиля у больных в исследуемых группах

Показатель	Контрольная группа (n = 99)	Группа АГ (n = 117)	Группа ХОБЛ (n = 108)	Группа ХОБЛ и АГ (n = 135)	
				Редкие обострения ХОБЛ (n = 61)	Частые обострения ХОБЛ (n = 74)
ОХ, ммоль/л	4,01 ± 1,84	5,67 ± 2,30*	4,98 ± 0,43*	5,32 ± 2,16*	5,88 ± 1,41*
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,95 ± 0,28	1,50 ± 0,39*	1,69 ± 0,35	1,34 ± 0,32*°^	1,01 ± 0,57*°^
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,89 ± 1,09	3,24 ± 1,14*	2,99 ± 0,33	3,23 ± 0,43*	3,32 ± 0,29*
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,56 ± 0,28	1,07 ± 0,31*	0,76 ± 0,26*	0,98 ± 0,25*°	1,09 ± 0,30*°
ТГ, ммоль/л	1,55 ± 0,22	2,27 ± 0,41*°	1,66 ± 0,55^	1,88 ± 0,82*°	2,38 ± 0,76*°
Индекс атерогенности, у.е.	2,13 ± 0,94	3,03 ± 0,80*	2,88 ± 0,69*	3,02 ± 0,65*°	3,46 ± 0,87*°

Примечание: * – критерий достоверности отличий от группы контроля ($p < 0,05$); ^ – критерий достоверности отличий от группы АГ ($p < 0,05$); ° – критерий достоверности отличий от группы ХОБЛ ($p < 0,05$).

У пациентов с ХОБЛ была обнаружена умеренная дислипидемия, которая проявлялась увеличением содержания общего холестерина в 1,2 раза ($p = 0,0448$), ХС ЛПОНП в 1,4 раза ($p = 0,0387$) и индекса атерогенности в 1,4 раза ($p = 0,0309$) по сравнению с контрольными цифрами.

Наибольший дисбаланс липидного спектра был обнаружен в группе фенотипа ХОБЛ в сочетании с АГ: в крови пациентов из подгруппы с частыми обострениями ХОБЛ концентрация атерогенных фракций достоверно превышала контрольные показатели, в том числе ХС ЛПНП – в 1,2 раза ($p = 0,0408$), ХС ЛПОНП и триглицеридов – в 2,0 раза ($p = 0,0171$) и 1,5 раза ($p = 0,0266$) соответственно. В то же время фракция ХС ЛПВП, напротив, демонстрировала снижение в 1,9 раза по сравнению с контрольными значениями, и в 1,5 и 1,7 раза – с группами АГ и ХОБЛ ($p < 0,05$). У этих же пациентов был зафиксирован

наиболее высокий индекс атерогенности, который в 1,6 раза превышал контрольные цифры и в 1,2 раза – данные группы ХОБЛ ($p < 0,05$).

Уровни липидов у пациентов подгруппы ХОБЛ с редкими обострениями в сочетании с АГ, также отличались от контрольных показателей: концентрация ХС ЛПНП – в 1,12 раза ($p = 0,0503$), ХС ЛПОНП и триглицеридов – в 1,75 раза ($p = 0,0224$) и 1,2 раза ($p = 0,0451$) соответственно. Вместе с тем содержание в крови ХС ЛПВП оказалось ниже контрольных цифр в 1,5 раза ($p = 0,0335$), а индекс атерогенности отличался в большую сторону от норматива в 1,4 раза ($p = 0,0396$).

Обращала на себя внимание более выраженная проатерогенная дислипидемия у пациентов в подгруппе ХОБЛ с частыми обострениями в сочетании с АГ, где концентрация ХС ЛПВП в 1,33 раза была ниже, чем в 1-й подгруппе, а среднее значение триглицеридов напротив в 1,27 раза превышало показатель у больных из подгруппы с редкими обострениями.

У больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ были зафиксированы изменения в углеводном обмене (табл. 5.2.3): в подгруппе с частыми обострениями ХОБЛ выявлялись наиболее высокие, относительно пациентов с изолированными АГ и ХОБЛ и контрольных значений, показатели инсулина в 1,4; 1,3 и 1,4 раза соответственно ($p < 0,05$). У осмотренных с ХОБЛ с редкими обострениями и АГ выявлялись меньшие, но статистически значимые отклонения от контрольных цифр в содержании инсулина – в 1,2 раза ($p = 0,0471$), тогда как отличий от показателей группы АГ установлено не было, а с группой ХОБЛ различия равнялись 1,2 раза ($p = 0,0497$).

Однонаправленная динамика была зафиксирована в отношении индекса инсулинорезистентности HOMA-IR, цифровые значения которого у больных подгруппы с частыми обострениями ХОБЛ в сочетании с АГ оказались выше контрольных в 1,3 раза ($p = 0,0434$), а подгруппы с редкими обострениями – 1,2 раза ($p = 0,0477$).

Таблица 5.2.3 – Показатели углеводного обмена у больных в исследуемых группах

Показатель	Контрольная группа (n = 99)	Группа АГ (n = 117)	Группа ХОБЛ (n = 108)	Группа ХОБЛ и АГ (n = 135)	
				Редкие обострения ХОБЛ (n = 61)	Частые обострения ХОБЛ (n = 74)
Глюкоза крови, ммоль/л	4,80 ± 0,49	5,47 ± 0,51	5,37 ± 0,47	5,13 ± 0,87	5,19 ± 0,58
Инсулин, мкМЕд/мл	8,57 ± 2,43	9,47 ± 2,87	8,76 ± 2,54	9,51 ± 4,53	9,05 ± 3,71
С-пептид, нг/мл	1,51 ± 0,31	1,79 ± 0,41	1,67 ± 0,36	1,71 ± 0,78	1,73 ± 0,47
Гликозилированный гемоглобин, %	4,21 ± 1,27	5,01 ± 1,32	4,48 ± 1,09	4,97 ± 1,49	4,8 ± 1,28
Индекс HOMA-IR	2,02 ± 0,22	2,2 ± 0,20	2,14 ± 0,22	2,23 ± 0,20	1,26 ± 0,24
Примечание: * – критерий достоверности отличий от группы контроля ($p < 0,05$).					

Кроме вышеуказанного, была отмечена тенденция к нарастанию уровня глюкозы крови, инсулина, С-пептида и гликозилированного гемоглобина в группе с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ, при этом достоверных различий по группам с фенотипом не получено, $p < 0,05$.

5.3 Показатели адипокинового статуса у пациентов с фенотипом хронической обструктивной болезни легких в сочетании с артериальной гипертензией

Исследование обнаружило у пациентов в группе АГ превышение показателей свободного лептина в 2,0 раза от контрольных значений ($p = 0,007$) и в 1,4 раза – от группы ХОБЛ ($p = 0,031$) (табл. 5.3.1). Среднее значение лептин-связывающего рецептора при АГ оказалось в 1,2 раза ниже, чем в группах контроля и ХОБЛ ($p < 0,05$).

Уровень резистина у больных в группе АГ оказался в 1,3 раза выше, чем в группе условно здоровых лиц (p = 0,042), тогда как содержание адипонектина, напротив, в 1,4 раза меньше (p = 0,028) при отсутствии отличий от группы ХОБЛ (p > 0,05).

Таблица 5.3.1 – Показатели адипоцитокинов крови у больных в исследуемых группах

Показатель	Контрольная группа (n = 99)	Группа АГ (n = 117)	Группа ХОБЛ (n = 108)	Группа ХОБЛ и АГ (n = 135)	
				Редкие обострения ХОБЛ (n = 61)	Частые обострения ХОБЛ (n = 74)
Свободный лептин, нг/мл	3,62 ± 2,43	6,32 ± 2,80*°	5,23 ± 2,73*^	6,51 ± 3,68*°^	8,98 ± 3,22*°^”
Лептин-связывающий рецептор, нг/мл	16,82 ± 7,02	13,47 ± 6,06*°	16,78 ± 5,90^	12,34 ± 4,74*°^	10,25 ± 5,37*°^
Резистин, нг/мл	7,11 ± 1,88	9,31 ± 1,62*	8,51 ± 2,69	9,02 ± 3,14*°	11,07 ± 2,13*°”
Адипонектин, нг/мл	13,85 ± 0,98	9,67 ± 1,06*	10,98 ± 2,78*	9,85 ± 3,92*°	8,02 ± 2,88*°”

Примечания:

1 * – критерий достоверности отличий от группы контроля (p < 0,05);

2 ^ – критерий достоверности отличий от группы АГ (p < 0,05);

3° – критерий достоверности отличий от группы ХОБЛ (p < 0,05);

4 ″ – критерий достоверности отличий от подгруппы ХОБЛ с редкими обострениями в сочетании с АГ (p < 0,05).

У больных ХОБЛ выявлено достоверное повышение концентрации свободного лептина от контрольных показателей в 1,4 раза (p = 0,039), при одновременном снижении уровня адипонектина в 1,3 раза (p = 0,043).

Наибольшие сдвиги были установлены в группе пациентов с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ, при этом в подгруппах с различной частотой обострений ХОБЛ отмечались умеренно выраженные различия. В частности, у пациентов подгруппы с частыми обострениями обнаруживалось превышение цифр

свободного лептина – в 2,5 раза по сравнению контрольными параметрами (p = 0,017), в 1,7 раза – с группой ХОБЛ (p = 0,029) и в 1,2 раза – с группой АГ (p = 0,047). При обследовании больных в подгруппе с редкими обострениями, значения свободного лептина отличались – в 1,8 раза от контрольных цифр (p = 0,023), в 1,24 раза – от группы ХОБЛ (p = 0,037), в 1,37 – от результатов больных из подгруппы с частыми обострениями ХОБЛ (p = 0,035).

У пациентов ХОБЛ с частыми обострениями в сочетании с АГ были обнаружены минимальные значения лептин-связывающего рецептора, отстающие в 1,6 раза от контрольных показателей (p = 0,012), в 1,3 раза – от группы АГ (p = 0,038) и в 1,6 раза – от группы ХОБЛ (p = 0,011). В подгруппе с редкими обострениями изменения также были существенными и отличались от показателей вышеперечисленных групп в 1,4 (p = 0,025 и p = 0,029 соответственно) раза; разница с показателями подгруппы с частыми обострениями составила 1,2 раза (p = 0,047).

Таким образом, у пациентов с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ были получены свидетельства изменений адипоцитокинового профиля в виде гиперлептинемии и лептинорезистентности, которые могут способствовать утяжелению нутритивных расстройств.

Помимо этого, у пациентов ХОБЛ с частыми обострениями в сочетании с АГ была зафиксирована максимальная концентрация резистина, превышавшая в 1,6 раза контрольные показатели (p = 0,029), в 1,30 раза в группе ХОБЛ (p = 0,0460). Обратная направленность касалась содержания в сыворотке крови адипонектина, уровень которого оказался ниже показателя контроля в 1,70 раза, группы АГ – в 1,20 раза, а группы ХОБЛ – в 1,4 раза. Однонаправленная, хотя и менее выраженная, динамика была зафиксирована у осмотренных в подгруппе больных ХОБЛ с редкими обострениями и АГ. Тем не менее определены достоверные различия концентрации некоторых адипокинов между подгруппами ХОБЛ в сочетании с АГ. Так значение резистина в подгруппе с частыми обострениями в 1,2 раза превышало показатель подгруппы с редкими обострениями (p = 0,041), в то время как концентрация адипонектина у пациентов

подгруппы с частыми обострениями ХОБЛ, напротив, было в 1,2 раза ниже, чем при редких обострениях (p = 0,039).

5.4 Нутритивно-метаболические ассоциации при фенотипе хронической обструктивной болезни легких в сочетании с артериальной гипертензией

У больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ была обнаружена достоверная (p < 0,05) прямая взаимосвязь показателя активной клеточной массы с параметрами ОТ/ОБ и значением фазового угла; значимая обратная корреляция с показателем внеклеточной жидкости и нормированной по росту жировой ткани (табл. 5.4.1). При этом существенной разницы по расчетным показателям между пациентами подгрупп с разной частотой обострений установлено не было.

Таблица 5.4.1 – Корреляционная матрица активно-клеточной массы с показателями антропометрии и биоимпедансометрии

Показатели	Активно-клеточная масса			
	Группа АГ (n = 117)	Группа ХОБЛ (n = 108)	Группа ХОБЛ + АГ (n = 135)	
			Редкие обострения ХОБЛ (n = 61)	Частые обострения ХОБЛ (n = 74)
ИМТ	0,6835*	–0,3864*	–0,6592*	–0,6678*
Жировая масса, нормированная по росту	0,7384*^	–0,3853*	–0,7124*^	–0,7723*^
ОТ/ОБ	—	0,5825*	0,7253*^	0,7795*^
Внеклеточная жидкость	0,4752*		–0,4836*	–0,4482*
Фазовый угол	—	0,4523*	0,5394*	0,5843*

Примечания:

1 * – критерий достоверности различий (p < 0,05);

2 ^ – обозначены наиболее высокие коэффициенты корреляции в группе (r > 0,7).

Характерными для фенотипа ХОБЛ в сочетании с АГ явились тесные ($p < 0,05$) прямые взаимосвязи активно-клеточной массы с показателями белкового, липидного и углеводного обмена, индексом атерогенности, а также высокая обратная корреляция с индексом атерогенности (табл. 5.4.2). При этом наибольшие корреляционные взаимосвязи между изучаемыми показателями выявлялись у пациентов подгруппы ХОБЛ с частыми обострениями и в сочетании с АГ.

Таблица 5.4.2 – Множественная корреляция активно-клеточной массы и показателей белкового, липидного и углеводного обмена (r)

Показатели	Активно-клеточная масса			
	Группа АГ (n = 117)	Группа ХОБЛ (n = 108)	Группа ХОБЛ +АГ (n = 135)	
			Редкие обострения ХОБЛ (n = 61)	Частые обострения ХОБЛ (n = 74)
Альбумин	—	0,3562*	0,3481*	0,3673*
Преальбумин	—	0,7082*^	0,6952*^	0,7142*^
Индекс атерогенности	0,7242*^	-0,4782*	-0,7118*^	-0,7452*^
Индекс HOMA-IR	0,6012*	—	-0,6534*^	-0,6172*

Примечания:

1 * — критерий достоверности различий ($p < 0,05$);

2 ^ — обозначены наиболее высокие коэффициенты корреляции в группе ($r > 0,7$)..

В группе АГ была установлена достоверная ($p < 0,05$) прямая корреляционная зависимость активно-клеточной массы с индексами атерогенности и инсулинорезистентности HOMA-IR, а в группе ХОБЛ – значимая прямая корреляция ($p < 0,05$) с уровнем преальбумина, концентрацией альбумина и отрицательная – с индексом атерогенности.

Особенностями фенотипа ХОБЛ в сочетании с АГ явились достоверные ($p < 0,05$) прямые корреляции показателя активно-клеточной массы с лептин-связывающим рецептором и адинонектином, обратные взаимозависимости - со

свободным лептином, резистином, в большей степени выраженные в подгруппе пациентов с частыми обострениями ХОБЛ (табл. 5.4.3).

Для пациентов с АГ оказалось характерной достоверная ($p < 0,05$) прямая взаимосвязь ОТ/ОБ с концентрацией свободного лептина и резистина, а также, обратная взаимосвязь с концентрацией лептин-связывающего рецептора и адипонектина. Однанаправленые изменения касались и группы изолированного течения ХОБЛ.

Таблица 5.4.3 – Множественная корреляция активно-клеточной массы и показателей адипоцитокинового статуса (r)

Показатели	Активно-клеточная масса			
	Группа АГ (n = 117)	Группа ХОБЛ (n = 108)	Группа ХОБЛ + АГ (n = 135)	
			Редкие обострения ХОБЛ (n = 61)	Частые обострения ХОБЛ (n = 74)
Свободный лептин	0,8021*^	–0,4025*	–0,6294*	–0,6426*
Лептин-связывающий рецептор	–0,7601*^	0,5982*	0,7158*^	0,7463*^
Резистин	0,4623*	–0,5365*	–0,6345*	–0,6954*
Адипонектин	–0,5536*	0,7864*^	0,6423*^	0,7235*^

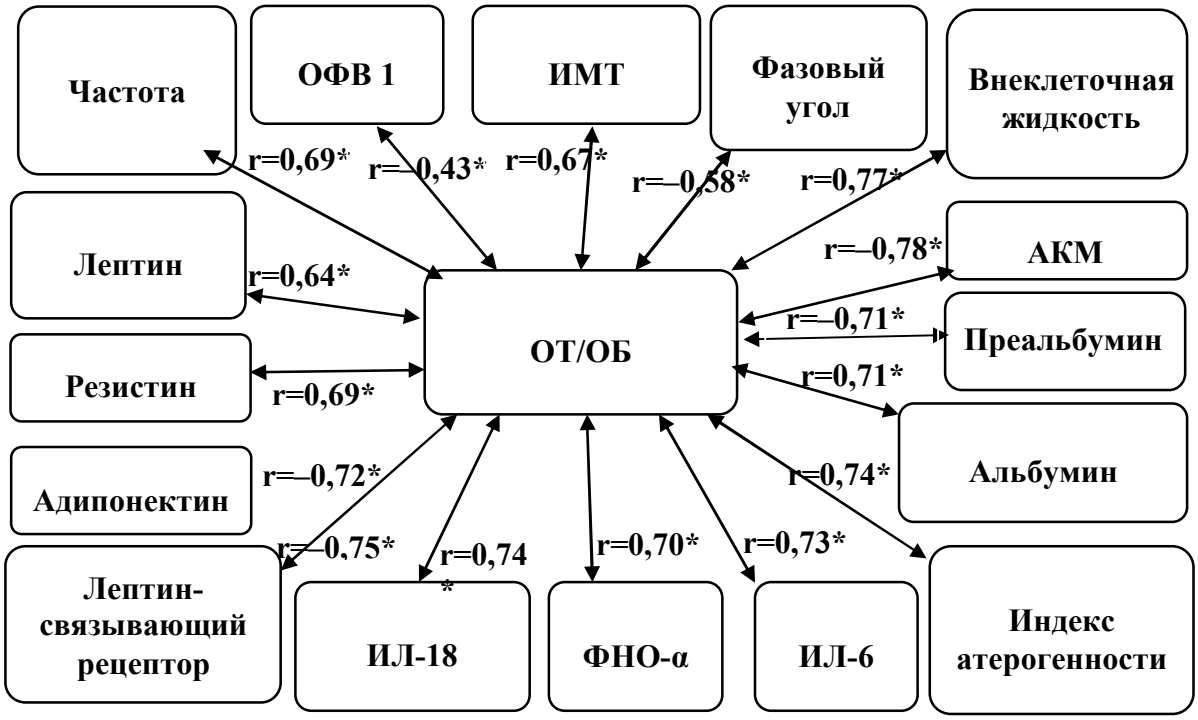
Примечания:

1 * – критерий достоверности различий ($p < 0,05$);

2 ^ – обозначены наиболее высокие коэффициенты корреляции в группе ($r > 0,7$).

При исследовании взаимосвязей активно-клеточной массы с клинико-функциональными и лабораторными показателями было установлено следующее (рис. 5.4.1): у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ наиболее значимые ассоциации активно-клеточной массы были обнаружены с индексом ОТ/ОБ, ОФВ1, фазовым углом, уровнем преальбумина, адипонектина, лептин-связывающего рецептора, а также с частотой выявления «non-dippers», индексом

массы тела, ростом жировой массы, концентрацией лептина, резистина, индексом атерогенности.



Примечание: * – различия достоверны ($p < 0,05$).

Рисунок 5.4.1 – Корреляционные взаимосвязи (r) при ХОБЛ в сочетании с АГ

Таким образом, наиболее значимыми дополнительными критериями диагностики нутритивных нарушений у пациентов с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ оказались следующие: в перечне числе антропометрических показателей – активно-клеточная масса, среди метаболических маркёров – индекс атерогенности; в числе показателей адипоцитокинового статуса – лептин-связывающий рецептор.

При фенотипе ХОБЛ в сочетании с АГ выявляются достоверные прямые взаимозависимости активно-клеточной массы с концентрацией преальбумина, лептин-связывающего рецептора и адипонектина, на фоне отрицательных корреляционных взаимосвязей с индексом ОТ/ОБ, нормированной по росту

жировой массой, индексом массы тела и внеклеточной жидкостью, индексом атерогенности, свободным лептином, резистином,

Дополнительными критериями диагностики нутритивных нарушений у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ могут быть установлены: активно-клеточная масса, индекс атерогенности, лептин-связывающий рецептор.

РЕЗЮМЕ

У пациентов с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ определено превышение потребления общего жира на 31,1 %, натрия – на 4,7 %, холестерина и углеводов – на 8,3 и 7,1 % соответственно. Кроме того, результаты исследования указывали на чрезмерное потребление добавленного сахара на 18,3 % и насыщенных жирных кислот – на 24,5 % от рекомендуемого потребления, на фоне недостатка в рационе микроэлементов, ретинола, ниацина, витаминов группы В, пищевых волокон и полиненасыщенных жирных кислот. При этом достоверных различий по группам больных не выявлено.

Изменения в компонентом составе тела у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ наблюдались, преимущественно, у пациентов с частыми обострениями, в виде нарастания содержания внеклеточной жидкости при снижении показателей активно-клеточной массы и фазового угла от контрольных цифр в 1,2 раза. У пациентов с редкими обострениями нарушения имели менее выраженный характер.

У пациентов с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ и частыми обострениями ХОБЛ регистрировались изменения липидного спектра в виде увеличения от контрольных цифр ХС ЛПНП – в 1,2 раза, триглицеридов – в 1,5 раз и индекса атерогенности – в 1,6 раз на фоне снижения ХС ЛПВП в 1,9 раз. Обращала на себя внимание более выраженная проатерогенная дислипидемия в подгруппе пациентов с ХОБЛ с частыми обострениями в сочетании с АГ, в которой концентрация ХС ЛПВП в 1,3 раза оказалась ниже, чем в 1-й подгруппе, а среднее значение триглицеридов, напротив, в 1,3 раза превышало показатель подгруппы ХОБЛ с редкими обострениями и АГ.

Исследование углеводного в сравниваемых группах больных не позволило зафиксировать у пациентов с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ, достоверных различий не выявлено. При исследовании белкового обмена выявлено снижение белковой фракции преальбумина в сравнении с контролем, при этом различия для пациентов с частыми обострениями составляли 1,4 и 1,3 раза сооветственно, а с легкими – 1,2 и 1,3 раза соответственно.

Наиболее выраженные нарушения адипокинового статуса были также обнаружены у пациентов с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ с частыми обострениями ХОБЛ: значения свободного лептина превышали контрольные цифры в 2,5 раза, отличались от аналогичных показателей в группах АГ и ХОБЛ в 1,2 и 1,7 раза соответственно. Кроме этого, у этих же больных были зарегистрированы минимальные уровни лептин-связывающего рецептора и высокое значение резистина.

У больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ была зафиксирована максимальная концентрация резистина, превышавшая в 1,6 раза контрольные показатели ($p = 0,0297$), в 1,2 раза значения в группе АГ, в 1,3 раза в группе ХОБЛ. Обратная направленность касалась содержания в сыворотке крови адипонектина, уровень которого оказался ниже показателя контроля в 1,7 раза, группы АГ в 1,2 раза, а группы ХОБЛ в 1,4 раза. Однанаправленная, хотя и менее выраженная динамика, была зафиксирована у осмотренных в подгруппе больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ и частыми обострениями ХОБЛ. Определены достоверные различия концентрации некоторых адипокинов при фенотипе ХОБЛ в сочетании с АГ: значение резистина в подгруппе с частыми обострениями ХОБЛ в 1,2 раза превышало показатель подгруппы с редкими обострениями, в то время как концентрация адипонектина носила обратную направленность.

У больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ показатель активно-клеточной массы наиболее часто ассоциировал с клинико-функциональными параметрами, показателями компонентного состава тела, липидного, белкового обмена и адипоцитокинового статуса.

У больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ выявлялась достоверная ($p < 0,05$) прямая взаимосвязь активно-клеточной массы со значением фазового угла, значимая обратная корреляция с параметрами индекса ОТ/ОБ, тощей массой тела, ИМТ, показателем внеклеточной жидкости. Характерными для фенотипа ХОБЛ в сочетании с АГ явились тесные ($p < 0,05$) прямые взаимосвязи активно-клеточной массы с уровнем преальбумина, а также высокая обратная корреляция с показателями белкового, липидного обмена, индексом атерогенности.

Ведущими дополнительными критериями диагностики нутритивных нарушений у пациентов с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ являются: в перечне антропометрических показателей – активно-клеточная масса, среди метаболических маркёров – индекс атерогенности; в числе показателей адипоцитокинового статуса – лептин-связывающий рецептор.

ГЛАВА 6 МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ЭНДОТИП ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Для выявления патогенетических отличий фенотипа ХОБЛ и АГ от изолированного течения только ХОБЛ или только АГ исследованы молекулярные факторы, составляющие основные звенья патогенеза каждого из заболеваний – системное воспаление и дисбаланс процесса репарации клеток и тканей, оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция, гиперактивация РААС. Значимость эффекта была определена при контроле возможных конфаундеров (ковариат) – пола, возраста, длительности ХОБЛ или АГ, частоты обострений у больных ХОБЛ, значения индекса пачка-лет у курящих. После расчета основной модели проведены дополнительные стратификации: группы ХОБЛ и АГ по тяжести ЛГ, групп ХОБЛ и АГ и только ХОБЛ по частоте обострений. При дополнительной стратификации по частоте обострений ХОБЛ в качестве ковариат учитывали пол, возраст, длительность ХОБЛ или АГ, значение индекса пачка-лет у курящих.

6.1 Маркеры системного воспаления и дисбаланса систем репарации тканей при фенотипе хронической обструктивной болезни легких в сочетании с артериальной гипертензией

В рамках исследования паттерна воспаления у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ, только ХОБЛ и только АГ были оценены различия уровня провоспалительных цитокинов и хемокинов (ФНО α, IL1 β, MCP-1, RANTES, MIP-1 β, MIF сыворотки), профиброзных цитокинов и ростовых факторов (FGF 2, MSP сыворотки, кардиотрофин 1, салусин α плазмы), протеиназ и их ингибиторов (ММР 1, ММР 2, ММР 9 сыворотки, нейтрофильная эластаза плазмы, SLPI сыворотки), белков острой фазы воспаления (фибриноген, пентраксин 3 плазмы) (табл. 6.1.1, табл. 6.1.2) и (см. приложение И табл. 6.1.3).

Таблица 6.1.1 – Концентрация цитокинов, протеиназ, антипротеиназ, острофазовых белков в плазме и сыворотке крови. Стратификация группы ХОБЛ и АГ по тяжести ЛГ

Молекулярный маркер	АГ и ХОБЛ (n = 135)			ХОБЛ (n = 108)	АГ (n = 117)	Контрольная группа (n = 99)	F	p
	Независимо от СДЛА	СДЛА > 35 мм рт. ст. (n = 18)	СДЛА < 35 мм рт. ст. (n = 117)					
1	2	3	4	5	6	7	8	9
ФНО α, пг/мл	27,1 ± 0,7	27,0 ± 0,57	27,3 ± 0,31	24,4 ± 0,29	18,4 ± 0,30	14,8 ± 0,18	90,586	< 0,0001[2,3,4,5,6]
IL1 β, пг/мл	23,4 ± 1,55	22,0 ± 0,24	23,6 ± 1,71	21,9 ± 0,11	13,8 ± 0,06*	13,8 ± 0,07	12,483	< 0,0001[2, 3, 5]
MCP-1, пг/мл	169,3 ± 1,01	181,8 ± 1,13	167,4 ± 1,05	162,7 ± 0,57	149,6 ± 0,61	137,1 ± 0,50	129,213	< 0,0001[1]
RANTES, пг/мл	74,6 ± 1,30	77,3 ± 3,27	74,2 ± 1,42	69,8 ± 0,80	66,7 ± 0,58	42,8 ± 0,37	79,570	< 0,0001[1]
MIP-1 β пг/мл	46,6 ± 0,26	50,3 ± 1,24	46,0 ± 0,18	45,6 ± 0,25	38,1 ± 0,18*	38,0 ± 0,16	85,644	< 0,0001[2, 3, 5,6,7]
MIF, нг/мл	39,9 ± 0,28	41,1 ± 0,89	39,7 ± 0,29	39,3 ± 0,39	30,4 ± 0,30*	30,1 ± 0,34	43,630	< 0,0001[2, 3, 5]
FGF 2, пг/мл	9,63 ± 0,454	9,26 ± 0,617	12,06 ± 0,506	7,61 ± 0,349	0,99 ± 0,266	0,13 ± 0,006	43,630	< 0,0001[1]
Кардиотрофин, пг/мл	185,0 ± 5,30	202,4 ± 5,84	182,3 ± 11,44	95,6 ± 1,71	132,3 ± 3,34	67,0 ± 1,71	58,919	< 0,0001[1]
Салусин α, нг/мл	0,25 ± 0,004	0,16	0,26 ± 0,028	0,41 ± 0,006	0,29 ± 0,052	0,52 ± 0,005	156,532	< 0,0001[1]
MSP, пг/мл	37,2 ± 0,29	36,2 ± 0,90	37,4 ± 0,30	37,0 ± 0,37	32,0* ± 0,36	32,4 ±0,42	9,039	< 0,0001[2, 3, 5]
MMP 1, пг/мл	287,8 ± 1,84	289,5 ± 5,00	287,5 ± 1,98	251,5 ± 1,93	249,9 ± 1,76	189,5 ± 2,17	128,198	< 0,0001[1]
MMP 2, нг/мл	0,84 ± 0,005	0,84 ± 0,015	0,84 ± 0,006	0,70 ± 0,003	0,70 ± 0,003	0,41 ± 0,004	438,769	< 0,0001[2, 3, 4, 5, 6]
MMP 9, нг/мл	0,20 ± 0,007	0,24 ± 0,025	0,20 ± 0,007	0,25 ± 0,006	0,17 ± 0,002	0,14 ± 0,003	31,140	< 0,0001[1]

Молекулярный маркер	АГ и ХОБЛ (n = 135)			ХОБЛ (n = 108)	АГ (n = 117)	Контрольная группа (n = 99)	F	p
	Независимо от СДЛА	СДЛА > 35 мм рт. ст. (n = 18)	СДЛА < 35 мм рт. ст. (n = 117)					
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Нейтрофильная эластаза, нг/мл	76,1 ± 0,35	76,4 ± 0,91	76,0 ± 0,38	59,0 ± 0,52	47,4 ± 0,20*	47,3 ± 0,22	444,132	< 0,0001[2, 3, 4, 5, 6]
SLPI, пг/мл	39,1 ± 0,32	38,8 ± 0,85	39,1 ± 0,34	40,5 ± 0,66	63,4 ± 0,51*	63,5 ± 0,60	104,982	< 0,0001[2, 3, 4, 5, 6]
Пентраксин 3, нг/мл	233,2 ± 2,41	225,7 ± 5,32	234,3 ± 2,66	183,8 ± 22,23	141,2 ± 1,50*	138,9 ± 1,55	112,213	< 0,0001[2, 3, 4, 5, 6]
Фибриноген, г/л	5,53 ± 0,059	6,62 ± 0,17	5,36 ± 0,05	5,12 ± 0,058	3,97 ± 0,035	2,93 ± 0,071	96,043	< 0,0001[1]

Примечания:

1 – различия достоверны между всеми группами;

2 – различия достоверны с группой контроля, кроме обозначенных *;

3 – различия достоверны между группами ХОБЛ и АГ и только АГ;

4 – различия достоверны между группами ХОБЛ и АГ и только ХОБЛ;

5 – различия достоверны между группами ХОБЛ с тяжелой ЛГ и АГ и только АГ;

6 – различия достоверны между группами ХОБЛ с тяжелой ЛГ и АГ и ХОБЛ; 7 — различия достоверны между группами ХОБЛ с тяжелой ЛГ и АГ и ХОБЛ с нетяжелой ЛГ и АГ;

7 * – показатель не отличается от группы контроля. Достоверность различий с учетом возраста, длительности АГ или ХОБЛ, частоты обострений ХОБЛ, значения индекса пачка-лет.

Таблица 6.1.2 – Концентрация цитокинов, протеиназ, антипротеиназ, острофазовых белков в плазме и сыворотке крови. Стратификация групп ХОБЛ и АГ и только ХОБЛ по частоте обострений

Молекулярный маркер	ХОБЛ и АГ (n = 135)			ХОБЛ(n = 108)			АГ (n = 117)	Контрольная группа (n = 99)	p
	Все больные	Частые обострения ХОБЛ (n = 74)	Редкие обострения ХОБЛ (n = 61)	Все больные	Частые обострения ХОБЛ (n = 49)	Редкие обострения ХОБЛ (n=59)			
ФНО α, пг/мл	27,1 ± 0,7	28,1 ± 0,31	26,2 ± 0,40	24,4 ± 0,29	25,9 ±	23,1 ± 0,34	18,4 ± 0,30	14,8 ± 0,18	$< 0{,}0001^{1}$
IL1 β, пг/мл	23,4 ± 1,55	25,3 ± 3,28	21,9 ± 0,13	21,9 ± 0,11	21,7 ± 0,17	21,9 ± 0,14	13,8 ± 0,06*	13,8 ± 0,07	$< 0{,}0001^{2,3,5,6}$
MCP-1, пг/мл	169,3 ± 1,01	174,6 ± 1,23	165,0 ± 1,35	162,7 ± 0,57	165,6 ± 0,74	160,3 ± 0,71	149,6 ± 0,61	137,1 ± 0,50	$< 0{,}0001^{1}$
RANTES, пг/мл	74,6 ± 1,30	75,8 ± 1,88	73,6 ± 1,80	69,8 ± 0,80	68,0 ± 1,10	71,3 ± 1,13	66,7 ± 0,58	42,8 ± 0,37	$< 0{,}0001^{2,3,5,6}$
MIP-1β, пг/мл	46,6 ± 0,26	47,3 ± 0,48	45,9 ± 0,22	45,6 ± 0,25	45,9 ± 0,29	45,3 ± 0,39	38,1 ± 0,18*	38,0 ± 0,16	$< 0{,}0001^{2,3,5,6,9}$
MIF, нг/мл	39,9 ± 0,28	40,4 ± 0,41	39,4 ± 0,37	39,3 ± 0,39	39,6 ± 0,42	39,0 ± 0,64	30,4 ± 0,30*	30,1 ± 0,34	$< 0{,}0001^{2,3,5,6}$
FGF 2, пг/мл	9,63 ± 0,454	11,49 ± 0,627	8,10 ± 0,593	7,61 ± 0,349	7,98 ± 0,550	7,16 ± 0,447	0,99 ± 0,266	0,13 ± 0,006	$< 0{,}0001^{2,3,4,5,6,7,9}$
Кардиотрофин, пг/мл	185,0 ± 5,30	194,9 ± 6,69	176,9 ± 7,84	95,6 ± 1,71	94,3 ± 2,65	96,8 ± 2,24	132,3 ± 3,34	67,0 ± 1,71	$< 0{,}0001^{2,3,4,5,6,7,9}$
Салусин α, нг/мл	0,25 ± 0,004	0,23 ± 0,029	0,26 ± 0,004	0,41 ± 0,006	0,42 ± 0,006	0,41 ± 0,009	0,29 ± 0,052	0,52 ± 0,005	$> 0{,}0001^{2,3,4,\ 5,6,7,8,9}$
MSP, пг/мл	37,2 ± 0,29	37,0 ± 0,43	37,3 ± 0,38	37,0 ± 0,37	37,4 ± 0,51	36,7 ± 0,53	32,0* ± 0,36	32,4 ± 0,42	$> 0{,}0001^{2,3,5,6}$
MMP 1, пг/мл	287,8 ± 1,84	288,7 ± 2,87	287,0 ± 2,38	251,5 ± 1,93	250,8 ± 2,74	252,1 ± 2,72	249,9 ± 1,76	189,5 ± 2,17	$> 0{,}0001^{2,3,4,5,6,7,8}$
MMP 2, нг/мл	0,84 ± 0,005	0,83 ± 0,009	0,84 ± 0,007	0,70 ±0,003	0,70 ± 0,005	0,69 ± 0,004	0,70 ±0,003	0,41 ±0,004	$> 0{,}0001^{2,3,4,5,6,7,8}$
MMP 9, нг/мл	0,20 ± 0,007	0,22 ± 0,011	0,20 ± 0,008	0,25 ± 0,006	0,24 ± 0,010	0,26 ± 0,006	0,17 ± 0,002	0,14 ± 0,003	$> 0{,}0001^{2,3,4,5,6,7,8}$

Молекулярный маркер	ХОБЛ и АГ (n = 135)			ХОБЛ(n = 108)			АГ (n = 117)	Контрольная группа (n = 99)	p
	Все больные	Частые обострения ХОБЛ (n = 74)	Редкие обострения ХОБЛ (n = 61)	Все больные	Частые обострения ХОБЛ (n = 49)	Редкие обострения ХОБЛ (n=59)			
Нейтрофильная эластаза, нг/мл	76,1 ± 0,35	76,1 ± 0,52	76,0 ± 0,48	59,0 ± 0,52	59,3 ± 0,73	58,7 ± 0,73	47,4 ± 0,20*	47,3 ± 0,22	> 0,0001[2,3,4,5,6,7,8]
SLPI, пг/мл	39,1 ± 0,32	39,1 ± 5,00	39,1 ± 0,43	40,5 ± 0,66	40,0 ± 0,73	40,9 ± 1,05	63,4 ± 0,51*	63,5 ± 0,60	> 0,0001[2,3,4,5,6,7,8]
Пентраксин 3 нг/мл	233,2 ± 2,41	241,6 ± 3,42	222,9 ± 3,06	183,8 ± 22,23	185,7 ± 3,27	181,4 ± 3,05	141,2 ± 1,50	128,9 ± 1,55	> 0,0001[1]
Фибриноген, г/л	5,53 ± 0,059	5,65 ± 0,105	4,53 ± 0,062	5,12 ± 0,058	5,14 ± 0,088	4,07 ± 0,074	3,97 ± 0,035	2,93 ± 0,071	> 0,0001[1]

Примечания:

1 – различия достоверны между всеми группами;

2 – различия достоверны с группой контроля, кроме обозначенных*;

3 – различия достоверны между группами ХОБЛ и АГ и только АГ;

4 – различия достоверны между группами ХОБЛ и АГ и только ХОБЛ;

5 – различия достоверны между группами ХОБЛ с частыми обострениями и АГ и только АГ;

6 – различия достоверны между группами ХОБЛ с редкими обострениями и АГ и только АГ;

7 – различия достоверны между группами ХОБЛ с частыми обострениями и АГ и ХОБЛ с частыми обострениями;

8 – различия достоверны между группами ХОБЛ с редкими обострениями и АГ и ХОБЛ с редкими обострениями;

9 – различия достоверны между группами ХОБЛ с частыми обострениями и АГ и ХОБЛ с редкими обострениями и АГ;

10 – различия достоверны между группами ХОБЛ с редкими обострениями и ХОБЛ с частыми обострениями;

11 * показатель не отличается от группы контроля. Достоверность различий с учетом возраста, длительности АГ или ХОБЛ, значения индекса пачка-лет.

При оценке провоспалительных цитокинов (табл. 6.1.1) и (см. приложение И табл. 6.1.3) концентрация ФНО α сыворотки была повышена по сравнению с контролем у больных всех трех групп, при этом максимальное значение получено для больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ, меньше – у больных ХОБЛ, наименьшее – у больных АГ. На уровень ФНО α влияла ковариата частота обострений ХОБЛ (объясняла 2,4 % дисперсии). Концентрация IL 1β сыворотки была повышена в группах больных ХОБЛ, в группе больных только АГ не отличалась от группы контроля. Отличий между больными с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ и только ХОБЛ по концентрации IL 1β сыворотки не выявлено. Сывороточные концентрации хемоаттрактантов макрофагального происхождения MCP 1 и RANTES [520], были значимо больше при фенотипе ХОБЛ в сочетании с АГ, чем при изолированном течении ХОБЛ. При АГ без коморбидности повышение этих показателей было наименьшим. Сывороточная концентрация другого макрофагального хемокина, участвующего в патогенезе ХОБЛ, MIP 1β [153], была повышена по сравнению с контролем у больных ХОБЛ без различий между группами ХОБЛ и АГ и только ХОБЛ, в группе больных АГ не превышала значений контрольной группы, на концентрацию MIP 1β влияла ковариата частота обострений ХОБЛ (2,1 % дисперсии).

При оценке острофазовых показателей концентрация пентраксина 3 была повышена по сравнению с контролем у больных всех трех групп, при этом в группе с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ была наибольшей, меньше – в группе только ХОБЛ, наименьшей – в группе АГ, что вероятно является результатом дополнительного действия провоспалительных цитокинов на сосудистую стенку[368; 542], сывороточная концентрация которого также была повышена у больных этой группы. Более высоким уровнем воспаления при частых обострениях ХОБЛ может быть объяснено и влияние на концентрацию пентраксина ковариаты частота обострений (объясняла 4,6 % дисперсии). Концентрация фибриногена плазмы также была наибольшей у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ, меньше у больных ХОБЛ, наименьшей у больных АГ.

У больных АГ, также, как и у пациентов контрольной группы, этот

показатель не превышал референсные значения.

Снижение концентрации салусина α плазмы наблюдали во всех трех группах больных, при этом наименьшая концентрация была характерна для группы с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ. В группе больных АГ значения этого маркера были выше, чем при коморбидности. У больных только ХОБЛ концентрация салусина α была наибольшей из всех исследованных групп, но все же значимо меньше, чем в контрольной группе. Ковариаты не оказывали влияния на этот параметр.

Концентрация профиброзного цитокина FGF 2 в сыворотке оказалась повышена по сравнению с контролем у всех больных и была наибольшей в группе с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ, меньше – в группе больных только ХОБЛ, и наименьшей в группе больных только АГ. Из ковариат на значения маркера влияли частота обострений ХОБЛ и возраст больных (3,1 % и 0,9 % дисперсии соответственно). В группе с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ был повышен в большей степени, чем в других группах, уровень в плазме другого профиброзного цитокина – кардиотрофина 1, промежуточные концентрации которого зафиксированы у больных только АГ, наименьшие – у больных только ХОБЛ.

Сывороточные концентрации ростового фактора MSP, вовлеченного в воспалительный процесс, были повышены у больных ХОБЛ, независимо от наличия коморбидности с АГ, у больных АГ повышения уровня MSP не выявлено. Концентрация MIF также была повышена в группах больных ХОБЛ и соответствовала показателям контрольной группы у больных АГ.

Концентрация ММР 9 сыворотки повышена у больных всех исследуемых групп, но в наибольшей степени – группы ХОБЛ, меньше – группы ХОБЛ и АГ, в наименьшей степени – группы АГ. Концентрации ММР 2 и ММР 1 сыворотки были повышены у больных всех исследуемых групп, у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ в большей степени, чем у больных только АГ или только ХОБЛ. Не исключено, что повышенный уровень металлопротеиназ является одним из факторов, обуславливающих большую частоту и выраженность ремоделирования сердца и сосудов, а также большую частоту

сердечно-сосудистых событий при фенотипе ХОБЛ в сочетании с АГ.

У больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ концентрация нейтрофильной эластазы в плазме была достоверно выше, чем у больных ХОБЛ без коморбидности. Одновременно у больных ХОБЛ, коморбидной с АГ, наблюдали наименьшую концентрацию SLPI сыворотки. В группе больных только ХОБЛ концентрация SLPI сыворотки также была меньше, чем в контроле, но больше, чем при коморбидной форме патологии. В группе больных только АГ концентрация SLPI не отличалась от контроля.

Дополнительная стратификация группы больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ по тяжести ЛГ (табл. 6.1.1) выявила ассоциацию тяжелой ЛГ и MCP 1, RANTES, MIP 1β, салусина, фибриногена. При этом для MIP 1β значения показателя в группе ХОБЛ с тяжелой ЛГ и в сочетании с АГ значимо выше, чем в группе только ХОБЛ и в группе ХОБЛ без тяжелой ЛГ и АГ. Фактор некроза опухоли альфа, IL1β, FGF 2, кардиотрофин, MIF, MSP, MMP 1, MMP 2, MMP 9, нейтрофильная эластаза, SLPI, пентраксин 3 в модели ANCOVA не были связаны с тяжестью ЛГ. При стратификации группы ХОБЛ и АГ по тяжести ЛГ значимость всех моделей ANCOVA сохранялась.

При стратификации групп с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ и только ХОБЛ по частоте обострений (табл. 6.1.2) концентрации ФНОα и MCP 1 были выше в подгруппах с частыми обострениями по сравнению с подгруппами с редкими обострениями, закономерность преобладания концентраций этих белков в группе коморбидной патологии ХОБЛ и АГ сохранялась. Концентрации острофазовых показателей пентраксина и фибриногена также были выше в подгруппах с частыми обострениями ХОБЛ и наибольшие значения наблюдали в подгруппе ХОБЛ и АГ с частыми обострениями. Концентрация MIP 1β в подгруппе ХОБЛ и АГ с частыми обострениями превышала таковую и в подгруппе ХОБЛ и АГ с редкими обострениями, и в подгруппе только ХОБЛ с частыми обострениями, между подгруппами только ХОБЛ с частыми и редкими обострениями различий в концентрации MIP 1β не выявлено, как и различий между ХОБЛ и АГ с редкими обострениями и только ХОБЛ с редкими

обострениями. Концентрации FGF 2 и кардиотрофина в подгруппе ХОБЛ и АГ с частыми обострениями была наибольшей и преобладала и над результатами подгруппы ХОБЛ и АГ с редкими обострениями, и ХОБЛ без АГ. Подгруппы только ХОБЛ с частыми и редкими обострениями по концентрациям FGF 2 и кардиотрофина не отличались. Уровень салусина α был наименьшим в подгруппе ХОБЛ и АГ с частыми обострениями, далее увеличивался в ряду: подгруппа ХОБЛ и АГ с редкими обострениями, подгруппы только ХОБЛ (не было различий в зависимости от частоты обострений), группа только АГ. Уровни IL 1β, RANTES, MIF, MSP, металлопротеиназ (MMP 1, MMP 2, MMP 9), нейтрофильной эластазы, SLPI в подгруппах с частыми и редкими обострениями ХОБЛ не отличались. При стратификации групп ХОБЛ и АГ и только ХОБЛ по частоте обострений значимость всех моделей ANCOVA сохранялась.

Таким образом, выявлено повышение ФНО-α в системной циркуляции у больных ХОБЛ, в большей степени у больных ХОБЛ с частыми обострениями, и у больных АГ; получены новые данные о максимальном повышении концентрации ФНО α сыворотки у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ, среднем – у больных только ХОБЛ и наименьшем – у больных только АГ.

В исследованных группах уровень IL 1β сыворотки был повышен у больных ХОБЛ, что соответствует литературным данным. Не выявлено повышения уровня IL 1β у больных только АГ.

По результатам данного исследования концентрация MCP 1 сыворотки была повышена у больных ХОБЛ и у больных АГ, но наибольшее увеличение показателя было обнаружено в сыворотке у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ. При этом наибольшее повышение концентрации MCP 1 в сыворотке было характерно для больных ХОБЛ и АГ с тяжелой ЛГ; данных об участии MCP 1 в биомеханизме развития ЛГ в доступной литературе найти не удалось. Как в группе с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ, так и в группе только ХОБЛ, концентрация MCP 1 сыворотки у больных с частыми обострениями была выше, чем у больных с редкими обострениями.

Настоящее исследование показало наибольшее повышение RANTES в сыворотке у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ, среднее – у больных только ХОБЛ и наименьшее – у больных только АГ. В группе ХОБЛ и АГ наибольшее повышение концентрации RANTES в сыворотке было характерно для больных субфенотипом ХОБЛ и АГ с тяжелой ЛГ.

В исследовании получены новые данные: у больных субфенотипом ХОБЛ с тяжелой ЛГ и АГ концентрация MIP-1β сыворотки оказалась выше, чем у больных ХОБЛ и АГ без тяжелой ЛГ и у больных только ХОБЛ. При стратификации по частоте обострений ХОБЛ максимальная концентрация MIP-1β сыворотки оказалась в подгруппе ХОБЛ и АГ с частыми обострениями.

Максимальное повышение уровня FGF 2 сыворотки было характерно для больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ, среднее – для больных только ХОБЛ, наименьшее – для больных только АГ. Также показано, что в группе больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ концентрация FGF 2 была выше у больных с частыми обострениями.

Выявленное в настоящем исследовании повышение концентрации кардиотрофина 1 плазмы у больных всех исследуемых групп, наибольшее в группе с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ, среднее – в группе только АГ, и наименьшее – в группе только ХОБЛ не противоречит известным данным о биологической активности этого цитокина, как и результаты, полученные при стратификации по частоте обострений – максимальную концентрацию кардиотрофина 1 наблюдали в подгруппе ХОБЛ и АГ с частыми обострениями.

Наблюдаемое в нашей работе повышение концентрации кардиотрофина 1 не препятствовало формированию тяжелой ЛГ у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ, возможно, потому, что в развитии ЛГ при ХОБЛ 1–2 степени тяжести превалирует не гипоксия, а другие факторы (эндотелиальная дисфункция, воспаление, гиперактивация РААС) [125; 384].

В данном исследовании показана различная тяжесть дефицита салусина α при ХОБЛ в сочетании с АГ и при изолированном течении заболеваний. Наименьшая концентрация салусина α была характерна для больных с фенотипом

ХОБЛ в сочетании с АГ, средняя – для больных только АГ и наибольшая (т. е. наименьший дефицит) – для больных только ХОБЛ. У больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ концентрация салусина α плазмы была меньше в случаях с частыми обострениями ХОБЛ.

Дефицит салусина α в системном кровотоке у больных ХОБЛ и АГ был ассоциирован с тяжелой ЛГ. В настоящем исследовании концентрация MSP сыворотки была повышена у больных ХОБЛ, у больных АГ соответствовала значениям контрольной группы. Результаты не противоречат известным данным о биологических свойствах фактора.

Результаты настоящего исследования показали повышение концентрации фибриногена плазмы относительно группы контроля у всех больных, при этом максимальную концентрацию фибриногена плазмы наблюдали у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ. Дополнительно показано, что концентрация фибриногена плазмы у больных ХОБЛ с тяжелой ЛГ и АГ выше, чем у больных ХОБЛ и АГ без тяжелой ЛГ и больных только ХОБЛ. И в группе ХОБЛ и АГ, и в группе только ХОБЛ концентрация фибриногена плазмы у больных с частыми обострениями была выше, чем у больных с редкими обострениями.

Концентрация пентраксина 3 плазмы снижалась в ряду: больные с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ, изолированная ХОБЛ, только изолированная АГ. Также концентрация пентраксина 3 плазмы в подгруппах больных ХОБЛ с частыми обострениями была выше, чем в подгруппах ХОБЛ с редкими обострениями.

Максимальная концентрация ММР 9 сыворотки выявлена у больных только ХОБЛ, средняя – у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ, наименьшая – у больных только АГ. Концентрации ММР 2 и ММР 1 сыворотки были наибольшими у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ, далее снижались в ряду только ХОБЛ, только АГ.

Дополнительно определено повышение концентрации нейтрофильной эластазы и снижение концентрации SLPI сыворотки у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ по отношению к больным только ХОБЛ.

Таким образом, молекулярный паттерн воспаления при фенотипе ХОБЛ в сочетании с АГ отличается от такового при изолированном течении ХОБЛ и изолированном варианте АГ и может объяснять клинико-функциональные особенности течения коморбидной патологии.

6.2 Маркеры оксидативного стресса при фенотипе хронической обструктивной болезни легких в сочетании с артериальной гипертензией

Маркеры оксидативного стресса были выявлены у всех исследуемых больных, при этом наблюдали отличия между группами по набору маркеров, значения которых отличались от контроля, а также по выраженности отклонений (табл. 6.2.1, табл. 6.2.2) и (см. приложение К табл. 6.2.3).

Общий антиоксидантный статус сыворотки оказался значимо снижен в обеих группах больных ХОБЛ без различий между группами. В группе только АГ значения этого показателя были эквивалентны результатам группы контроля. Из включенных в модель ковариат на общий антиоксидантный статус сыворотки влияли длительность АГ (объясняла 0,9 % дисперсии) и частота обострений ХОБЛ (объясняла 1 % дисперсии).

Концентрация Cu/ZnSOD в плазме была снижена в группах больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ и только ХОБЛ без значимых различий между группами. В группе больных только АГ концентрация Cu/ZnSOD плазмы не отличалась от группы контроля. На концентрацию Cu/ZnSOD плазмы влияла ковариата частота обострений ХОБЛ (объясняла 1,3 % дисперсии).

Концентрация миелопероксидазы была одинаково повышена в группах с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ и только ХОБЛ, в группе АГ не отличалась от контроля. Концентрация свободных радикалов в цельной крови была повышена в сравнении с контролем в группах больных ХОБЛ, больше в группе коморбидной патологии АГ и ХОБЛ. Концентрация свободных радикалов у больных только АГ не отличалась от таковой у больных группы контроля. При оценке ковариат значимым влиянием на концентрацию свободных радикалов обладает также

частота обострений ХОБЛ (1,1 % дисперсии).

Выявлено повышение концентрации в плазме окисленных продуктов – перекисей липидов, продуктов окисления белков, нуклеиновых кислот в исследуемых группах в сравнении с контролем. Концентрации перекисей липидов и продуктов окисления белков были наибольшими в группе с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ, меньше в группе только ХОБЛ и наименьшей в группе только АГ. Та же закономерность прослеживается при оценке концентрации 8-изо-PGF2α – наибольшее повышение концентрации выявлялось в группе с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ, меньше в группе только ХОБЛ и наименьшее в группе только АГ, влияние ковариаты частота обострений ХОБЛ было значимым и объясняло 1 % дисперсии 8-изо-PGF2α.

На концентрацию продуктов окисления белков кроме основного фактора влияла также частота обострений ХОБЛ, которая объясняла 2,6 % дисперсии. Не установлено влияния ковариат на концентрацию перекисей липидов в плазме. Наибольшее повышение концентрации 8 OHdG, продукта окисления нуклеиновых кислот, также наблюдали в группе с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ, меньше – в группе ХОБЛ и наименьшее – в группе АГ, влияния ковариат на указанный маркер не выявлено.

При ХОБЛ и АГ с тяжелой ЛГ наблюдали наибольшую концентрацию 8-изо-PGF2α (табл. 6.2.1). Стратификация группы пациентов с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ по тяжести ЛГ значимо не влияла на общий антиоксидантный статус сыворотки, концентрации Cu/ZnSOD, миелопероксидазы, свободных радикалов, перекисей липидов, продуктов окисления белков и 8 OHdG.

При стратификации по частоте обострений ХОБЛ (табл. 6.2.2) общий антиоксидантный статус сыворотки, концентрация миелопероксидазы, концентрация перекисей липидов, продуктов окисления белков, 8 OHdG не отличались между подгруппами больных ХОБЛ, различия по отношению к группам только АГ и контроля такие же, как и до стратификации.

Таблица 6.2.1 – Концентрация маркеров оксидативного стресса в плазме, сыворотке и цельной крови. Стратификация группы ХОБЛ и АГ по тяжести ЛГ

Молекулярный маркер	ХОБЛ и АГ (n = 135)			ХОБЛ (n = 108)	АГ (n = 117)	Контрольная группа (n = 99)	F	p
	Независимо от СДЛА	СДЛА > 35 мм рт. ст. (n = 18)	СДЛА < 35 мм рт. ст. (n = 117)					
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Общий антиоксидантный статус сыворотки, ммоль/л	1,36 ± 0,041	1,36 ± 0,118	1,36 ± 0,043	1,40 ± 0,045	1.66 ± 0,019*	1,66 ± 0,021	11,132	< 0,0001[2, 3, 5]
Cu/ZnSOD, нг/мл	0,34 ± 0,010	0,32 ± 0,010	0,34 ± 0,012	0,31 ± 0,004	1,09 ± 0,001*	1,09 ± 0,010	845,006	< 0,0001[2, 3, 5]
Миелоперок-сидаза, нг/мл	1,80 ± 0,032	1,82 ± 0,088	1,80 ± 0,034	1,76 ± 0,035	1,25 ± 0,023*	1,25 ± 0,024	21,698	< 0,0001[2, 3, 5]
Концентрация свободных радикалов д.FORT	274,9 ± 15,67	277,4 ± 6,03	274,6 ± 18,05	210,2 ±1,89	164,6 ± 1,50*	165,6 1,67	15,306	< 0,0001[2, 3, 4,5,6]
Перекиси липидов кмоль/л	254,6 ± 2,18	255,8 ± 6,41	254,4 ± 2,33	235,4 ±2,41	190,1 ± 3,67	121,6 ± 3,28	93,849	< 0,0001[2,3,4,5,6]
Продукты окисления белков (AOPP), мкмоль/л	45,2 ± 0,70	45,9 ± 0,97	45,1 ± 0,75	33,0 ± 0,38	28,2 ± 0,40	18,9 ± 0,29	174,936	< 0,0001[2,3,4,5,6]
8-изо-PGF2α, пг/мл	27,8 ± 0,65	29,3 ± 2,29	27,5 ± 0,66	19,6 ± 0,34	13,3 ± 0,36	8,0 ± 0,15	66,341	< 0,0001[1]

Молекулярный маркер	ХОБЛ и АГ (n = 135)			ХОБЛ (n = 108)	АГ (n = 117)	Контрольная группа (n = 99)	F	p
	Независимо от СДЛА	СДЛА > 35 мм рт. ст. (n = 18)	СДЛА < 35 мм рт. ст. (n = 117)					
1	2	3	4	5	6	7	8	9
8 OHdG, пг/мл	1,31 ± 0,016	1,35 ± 0,026,	1,31 ± 0,019	1,17 ± 0,014	0,76 ± 0,029	0,54 ± 0,019	62,439	< 0,0001[2,3,4,5,6]

Примечания:

1 – различия достоверны между всеми группами;

2 – различия достоверны с группой контроля, кроме обозначенных *;

3 – различия достоверны между группами ХОБЛ и АГ и только АГ;

4 – различия достоверны между группами ХОБЛ и АГ и только ХОБЛ;

5 – различия достоверны между группами ХОБЛ с тяжелой ЛГ и АГ и АГ;

6 – различия достоверны между группами ХОБЛ с тяжелой ЛГ и АГ и ХОБЛ;

7 – различия достоверны между группами ХОБЛ с тяжелой ЛГ и АГ и ХОБЛ с нетяжелой ЛГ и АГ.

8 * показатель не отличается от группы контроля. Достоверность различий с учетом возраста, длительности АГ или ХОБЛ, значения индекса пачка-лет.

Таблица 6.2.2 – Концентрация маркеров оксидативного стресса в плазме, сыворотке и цельной крови. Стратификация групп ХОБЛ и АГ и только ХОБЛ по частоте обострений

Молекулярный маркер	АГ и ХОБЛ (n = 135)			ХОБЛ(n = 108)			АГ (n = 117)	Контрольная группа (n = 99)	p
	Все больные	Частые обострения ХОБЛ (n = 74)	Редкие обострения ХОБЛ (n = 61)	Все больные	Частые обострения ХОБЛ (n = 49)	Редкие обострения ХОБЛ (n = 59)			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Общий антиоксидантный статус сыворотки, ммоль/л	1,36 ± 0,041	1,32 ± 0,060	1,39 ± 0,053	1,40 ± 0,045	1,40 ± 0,069	1,40 ± 0,061	1,66 ± 0,019*	1,66 ± 0,021	$p< 0,0001^{2,3,5,6}$
Cu/ZnSOD, нг/мл	0,34 ± 0,010	0,31 ± 0,0054	0,36 ± 0,019	0,31 ± 0,004	0,30 ± 0,006	0,31 ± 0,006	1,09 ± 0,001*	1,09 ± 0,010	$p< 0,0001^{2,3,5,6,8,}$
Миелопероксидаза,нг/мл	1,80 ± 0,032	1,78 ± 0,047	1,83 ± 0,043	1,76 ± 0,035	1,76 ± 0,051	1,76 ± 0,048	1,25 ± 0,023*	1,25 ± 0,024	$p< 0,0001^{2,3,5,6}$
Концентрация свободных радикалов, ед.FORT	263,9 ± 1,79	292,3 ± 34,54	260,6 ± 2,39	215,4 ± 1,65	214,4 ± 2,45	206,7 ± 2,55	164,6 ± 1,50*	165,6 ± 1,67	$p< 0,0001^{2,3,4,5,6,7,8,9,10}$
Перекиси липидов, мкмоль/л	254,6 ± 2,18	254,0 ± 3,33	256,0 ± 2,85	235,4 ± 2,41	239,6 ± 3,41	231,9 ± 3,34	190,1 ± 3,67	121,6 ± 3,28	$p< 0,0001^{2,3,4,5,6,7,8}$
Продукты окисления	45,2 ± 0,70	47,1 ± 1,29	42,9 ± 0,47	33,0 ± 0,38	33,3 ± 0,53	32,7 ± 0,546	28,2 ± 0,40	18,9 ± 0,29	$p< 0,0001^{2,3,4,5,6,7,8}$

Молекулярный маркер	АГ и ХОБЛ (n = 135)			ХОБЛ(n = 108)			АГ (n = 117)	Контрольная группа (n = 99)	p
	Все больные	Частые обострения ХОБЛ (n = 74)	Редкие обострения ХОБЛ (n = 61)	Все больные	Частые обострения ХОБЛ (n = 49)	Редкие обострения ХОБЛ (n = 59)			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
белков(АОРР), мкмоль/л									
8-изо-PGF2α, пг/мл	27,8 ± 0,65	28,4 ± 0,64	27,0 ± 1,20	19,6 ± 0,34	19,8 ± 0,47	18,4 ± 0,49	13,3 ± 0,36	8,0 ± 0,15	$p< 0,0001^{1}$
8 OHdG, пг/мл	1,31 ± 0,016	1,33 ± 0,019	1,29 ± 0,026	1,17 ± 0,014	1,20 ± 0,025	1,14 ± 0,016	0,76 ± 0,029	0,54 ± 0,019	$p< 0,0001^{2,3,4,5,6,7,8}$

Примечания:

1 – различия достоверны между всеми группами;

2 – различия достоверны с группой контроля, кроме обозначенных *;

3 – различия достоверны между группами ХОБЛ и АГ и только АГ;

4 – различия достоверны между группами ХОБЛ и АГ и только ХОБЛ;

5 – различия достоверны между группами ХОБЛ с частыми обострениями и АГ и только АГ;

6 – различия достоверны между группами ХОБЛ с редкими обострениями и АГ и только АГ;

7 – различия достоверны между группами ХОБЛ с частыми обострениями и АГ и ХОБЛ с частыми обострениями;

8 – различия достоверны между группами ХОБЛ с редкими обострениями и АГ и ХОБЛ с редкими обострениями;

9 – различия достоверны между группами ХОБЛ с редкими обострениями и АГ и ХОБЛ с частыми обострениями и АГ;

10 – различия достоверны между группами ХОБЛ с редкими обострениями и ХОБЛ с частыми обострениями

11 * показатель не отличается от группы контроля. Достоверность различий с учетом возраста, длительности АГ или ХОБЛ, значения индекса пачка-лет.

Концентрация Cu/ZnSOD в плазме у больных подгруппы ХОБЛ и АГ с редкими обострениями оказалась выше, чем у больных групп ХОБЛ и АГ с частыми обострениями и ХОБЛ без коморбидности (у которых не было отличий в концентрации Cu/ZnSOD между подгруппами с частыми и редкими обострениями), но сохранялась значимо меньше, чем у больных групп только АГ и контроля. Концентрация свободных радикалов и концентрации 8-изо-PGF2α оказались наибольшими в подгруппе ХОБЛ и АГ с частыми обострениями. При ХОБЛ без коморбидности в подгруппе с частыми обострениями также концентрация свободных радикалов и концентрация 8-изо-PGF2α были выше, чем в подгруппе с редкими обострениями.

Таким образом, фенотип ХОБЛ в сочетании с АГ формируется в условиях значительной активности оксидативного стресса и снижения антиоксидантной защиты, которые превышают таковые и при ХОБЛ, и при АГ. При ХОБЛ и АГ, при ХОБЛ с частыми обострениями активность окислительных реакций выше, чем при редких обострениях ХОБЛ, закономерность превалирования тяжести оксидативного стресса в группе ХОБЛ и АГ при стратификации по частоте обострений ХОБЛ сохраняется. Активность антиоксидантной системы оказалась наибольшей в подгруппе ХОБЛ и АГ с редкими обострениями.

По результатам проведенного исследования общий антиоксидантный статус сыворотки у больных ХОБЛ обеих групп также был снижен, но у больных только АГ не отличался от результатов группы контроля.

Нами были получены данные о снижении концентрации Cu/ZnSOD в системном кровотоке у больных ХОБЛ обеих групп, но у больных АГ содержание этого фермента соответствовало показателям здоровых лиц. Выявлено, что при фенотипе ХОБЛ в сочетании с АГ у больных с редкими обострениями концентрация Cu/ZnSOD в крови выше, чем у больных с частыми обострениями, что говорит о влиянии системного воспаления на состояние антиоксидантной защиты.

Также было выявлено повышение концентрации миелопероксидазы у больных ХОБЛ обеих групп, что соответствует литературным данным. У больных

группы только АГ концентрация миелопероксидазы в крови была такой же, как в группе контроля.

Нами были получены данные, что у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ концентрация свободных радикалов сыворотки выше, чем у больных только ХОБЛ. Как у больных коморбидной формой патологии ХОБЛ и АГ, так и у больных только ХОБЛ на концентрацию свободных радикалов сыворотки влияла частота обострений. Дополнительно обнаружено максимальное повышение концентрации перекисей липидов в системном кровотоке у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ, среднее – у больных только ХОБЛ и минимальное у больных только АГ.

Согласно полученным результатам, максимальное повышение концентрации продуктов окисления белков в системном кровотоке обнаружено у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ, среднее – у больных только ХОБЛ и минимальное у больных только АГ.

Получены данные о максимальном повышении концентрации 8-изо-PGF2α плазмы у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ, среднем – у больных только ХОБЛ и минимальном – у больных только АГ. При этом в группе коморбидной патологии максимальное повышение концентрации 8-изо-PGF2α определяли в подгруппе ХОБЛ и АГ с тяжелой ЛГ. И в группе больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ, и в группе только ХОБЛ, концентрация 8-изо-PGF2α была выше у больных с частыми обострениями.

Результаты исследования регистрировали максимальное повышение концентрации 8 OHdG плазмы у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ, среднее – у больных только ХОБЛ и минимальное – у больных только АГ.

6.3 Маркеры эндотелиальной дисфункции и вазоактивные пептиды при фенотипе хронической обструктивной болезни легких в сочетании с артериальной гипертензией

Установлены различия концентрации уротензина 2 плазмы, сывороточных

эндотелина 1, тромбоксана В2, тканевого фактора, оксида азота, 6-кето-простагландина F1α, растворимой сосудистой молекулы адгезии (sVCAM 1) между группами больных ХОБЛ и АГ, только ХОБЛ и только АГ (табл. 6.3.1, табл. 6.3.2) и (см. приложение Л табл. 6.3.3).

Концентрации вазоконстрикторов уротензина 2, эндотелина 1 и тромбоксана В2 были повышены при фенотипе ХОБЛ в сочетании с АГ в большей степени, чем при ХОБЛ без коморбидности и при АГ без коморбидности, также, как и концентрация молекулы адгезии sVCAM 1. Снижение концентрации вазодилататора оксида азота было значительнее у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ. Снижение концентрации вазодилататора 6-кето-простагландина F1α было достоверно по отношению к контролю во всех группах, больше у больных АГ в сравнении с больными только ХОБЛ, но без отличий между группами коморбидности и только АГ. Эндотелиальная дисфункция при фенотипе ХОБЛ в сочетании с АГ характеризовалась также наибольшим тромбогенным потенциалом крови в результате повышения концентраций тромбоксана В2 и тканевого фактора свертывания крови, а также маркера избыточного внутрисосудистого свертывания крови – Д-димера.

У больных только АГ или только ХОБЛ эндотелиальная дисфункция была выражена в меньшей степени, чем при коморбидной патологии, но была достоверной при сравнении с больными контрольной группы.

У больных только ХОБЛ определялось наименьшее повышение вазоконстрикторов и прокоагулянтов, наименьшее снижение 6-кето-простагландина F1α и не выявлено снижения концентрации оксида азота сыворотки в сравнении с контролем. У больных АГ были повышены уровни уротензина, эндотелина 1, тромбоксана В2, тканевого фактора свертывания, сосудистой молекулы адгезии и снижен уровень оксида азота сыворотки в меньшей степени, чем при коморбидной патологии ХОБЛ и АГ, но в большей, чем при ХОБЛ.

При оценке влияния ковариат (см. приложение Л табл. 6.3.3) выявлено, что на концентрацию в сыворотке 6-кето-простагландина F1α, тканевого фактора, уротензина 2 ковариаты не оказывали значимого влияния.

Таблица 6.3.1 – Концентрация маркеров дисфункции эндотелия в плазме и сыворотке крови. Стратификация группы ХОБЛ и АГ по тяжести ЛГ

Молекулярный маркер	ХОБЛ и АГ(n = 135)			ХОБЛ (n = 108)	АГ (n = 117)	Контрольная группа (n = 99)	F	p
	Независимо от СДЛА	СДЛА > 35 мм рт. ст. (n = 18)	СДЛА < 35 мм рт. ст. (n = 117)					
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Уротензин 2, нг/мл	0,45 ± 0,003	0,47 ± 0,03	0,42 ± 0,007	0,40 ± 0,007	0,43 ± 0,008	0,18 ± 0,004	180,036	$< 0,0001^{1}$
Эндотелин 1, мкг/мл	7,63 ± 0,025	7,74 ± 0,021	7,61 ± 0,028	5,61 ± 0,041	7,02 ± 0,030	4,96 ± 0,046	317,691	$< 0,0001^{2,3,4,5,6}$
Тромбоксан B2, пг/мл	28,52 ± 0,539	30,83 ± 0,298	28,21 ± 0,617	21,46 ± 0,406	23,08 ± 0,232	19,77 ± 0,170	38,338	$< 0,0001^{2,3,4,5,6}$
Тканевой фактор, пкг/мл	28,45 ± 0,247	28,93 ± 0,709	28,38 ± 0,264	19,70 ± 0,201	21,86 ± 0,268	12,86 ± 0,119	247,362	$< 0,0001^{2,3,4,5,6}$
Оксид азота, мкмоль/л	75,1 ± 6,47	55,33 ± 0,436	78,18 ± 0,695	$111,1^{*}$ ± 0,55	87,1 ± 0,53	113,5 ± 0,16	310,574	$< 0,0001^{2,3,4,5,6,7}$
6-кето-проста гландин F1α, пг/мл	52,56 ± 0,109	52,80 ± 0,302	52,52 ± 0,118	63,77 ± 0,454	53,89 ± 0,180	73,75 ± 0,921	140,826	$< 0,0001^{2,4,6}$
Растворимая сосудистая молекула адгезии (sVCAM 1), нг/мл	18,97 ± 0,239	17,02 ± 0,498	19,27 ± 0,255	13,35 ± 0,062	16,13 ± 0,100	12,66 ± 0,309	92,920	$< 0,0001^{2,3,4,5,6}$
Д-димеры, нг/мл	2635,8 ± 29,56	2859,0 ± 116,0	2604,9 ± 31,53	$2330,2^{*}$ ± 31,57	2503,0 ± 29,61	2298,6 ± 53,88	4,902	$< 0,0001^{2,3,4,5,6,7}$

Примечания:

1 –различия достоверны между всеми группами;

2 – различия достоверны с группой контроля, кроме обозначенных *;

3 – различия достоверны между группами ХОБЛ и АГ и только АГ;

4 – различия достоверны между группами ХОБЛ и АГ и только ХОБЛ;

5 – различия достоверны между группами ХОБЛ с тяжелой ЛГ и АГ и только АГ;

6 – различия достоверны между группами ХОБЛ с тяжелой ЛГ и АГ и ХОБЛ;

7 – различия достоверны между группами ХОБЛ с тяжелой ЛГ и АГ и ХОБЛ и АГ с нетяжелой ЛГ;

8 * показатель не отличается от группы контроля. Достоверность различий между группами с учетом возраста, длительности АГ или ХОБЛ, частоты обострений ХОБЛ, значения индекса пачка-лет.

Таблица 6.3.2 – Концентрация маркеров дисфункции эндотелия в плазме и сыворотке крови. Стратификация групп ХОБЛ и АГ и только ХОБЛ по частоте обострений

Молекулярный маркер	АГ и ХОБЛ (n = 135)			ХОБЛ (n = 108)			АГ (n = 117)	Контрольная группа (n = 99)	p
	Все больные	Частые обострения ХОБЛ (n = 74)	Редкие обострения ХОБЛ (n = 61)	Все больные	Частые обострения ХОБЛ (n = 49)	Редкие обострения ХОБЛ (n = 59)			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Уротензин 2, нг/мл	0,45 ± 0,003	0,46 ± 0,009	0,45 ± 0,011	0,40 ± 0,007	0,40 ± 0,012	0,40 ± 0,003	0,43 ± 0,008	0,18 ± 0,004	$< 0,0001^{2,3,4,5,6,7,8}$
Эндотелин I,мкг/мл	7,63 ± 0,025	7,7 ± 0,023	7,5 ± 0,040	5,61 ± 0,041	5,5 ± 0,015	5,7 ± 0,072	7,02 ± 0,030	4,96 ± 0,046	$< 0,0001^{2,3,4,5,6,7,8}$
Тромбоксан В2, пг/мл	28,52 ± 0,539	29,62 ± 0,644	27,69 ± 0,821	21,46 ± 0,406	21,64 ± 0,483	21,24 ± 0,684	23,08 ± 0,232	19,77 ± 0,170	$< 0,0001^{2,3,4,5,6,7,8,9}$
Тканевой фактор, пкг/мд	28,45 ± 0,247	28,55 ± 0,352	28,38 ± 0,345	19,70 ± 0,201	19,75 ± 0,301	19,63 ± 0,272	21,86 ± 0,268	12,86 ± 0,119	$< 0,0001^{2,3,4,5,6,7,8}$
Оксид азота, мкмоль/л	75,1 ± 6,47	71,1 ± 1,39	78,4 ± 1,05	$111,1^{*}$ ± 0,55	110,1 ± 0,829	$112,2^{*}$ ± 0,658	87,1 ± 0,53	113,5 ± 0,16	$< 0,0001^{2,3,4,5,6,7,8,9,10}$
6-кето-простагландин F1α, пг/мл	52,56 ± 0,109	52,56 ± 0,172	52,36 ± 0,141	63,77 ± 0,454	64,95 ± 0,437	62,78 ± 0,727	53,89 ± 0,180	73,75 ± 0,921	$< 0,0001^{2,4,7,8}$
Сосудистая молекула адгезии	18,97 ± 0,239	19,80 ± 0,268	17,96 ± 0,381	13,35 ± 0,062	13,38 ± 0,077	13,33 ± 0,094	16,13 ± 0,100	12,66 ± 0,309	$< 0,0001^{2,3,4,5,6,7,8,9}$

Молекулярный маркер	АГ и ХОБЛ (n = 135)			ХОБЛ (n = 108)			АГ (n = 117)	Контрольная группа (n = 99)	p
	Все больные	Частые обострения ХОБЛ (n = 74)	Редкие обострения ХОБЛ (n = 61)	Все больные	Частые обострения ХОБЛ (n = 49)	Редкие обострения ХОБЛ (n = 59)			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
(sVCAM 1), нг/мл									
Д-димеры, нг/мл	2635,8 ± 29,56	2666,7 ± 44,24	2606,8 ± 40,03	2330,2* ± 31,57	2368,0* ± 39,28	2297,8* ± 63,5	2503,0 ± 29,61	2298,6 ± 53,88	< 0,0001[2,3,4,5,6,7,8,9,10]

Примечания:

1 – различия достоверны между всеми группами;

2 – различия достоверны с группой контроля, кроме обозначенных *;

3 – различия достоверны между группами ХОБЛ и АГ и только АГ;

4 – различия достоверны между группами ХОБЛ и АГ и только ХОБЛ;

5 – различия достоверны между группами ХОБЛ с частыми обострениями и АГ и только АГ;

6 – различия достоверны между группами ХОБЛ с редкими обострениями и АГ и только АГ;

7 – различия достоверны между группами ХОБЛ с частыми обострениями и АГ и ХОБЛ с частыми обострениями;

8 – различия достоверны между группами ХОБЛ с редкими обострениями и АГ и ХОБЛ с редкими обострениями;

9 – различия достоверны между группами ХОБЛ с редкими обострениями и АГ и ХОБЛ с частыми обострениями и АГ;

10 – различия достоверны между группами ХОБЛ с редкими обострениями и ХОБЛ с частыми обострениями;

11 * показатель не отличается от группы контроля. Достоверность различий между группами с учетом возраста, длительности АГ или ХОБЛ, частоты обострений ХОБЛ, значения индекса пачка-лет.

На концентрацию оксида азота, sVCAM 1, тромбоксана B2 в сыворотке кроме основного фактора – принадлежности к группам ХОБЛ и АГ, ХОБЛ, АГ или контроля, значимо влияла также частота обострений ХОБЛ (объясняла 6 %, 9 % и 0,9 % дисперсий соответственно). На концентрацию тромбоксана B2 влияли возраст (2 % дисперсии) и продолжительность ХОБЛ (0,9 % дисперсии), на концентрацию эндотелина 1 – возраст (1,4 % дисперсии).

При стратификации группы больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ по тяжести ЛГ (табл. 6.3.1) показано, что повышение уровня уротензина 2 и снижение уровня оксида азота и повышение концентрации Д-димеров сыворотки было характерно именно для больных с тяжелой ЛГ, по этим показателям наблюдали достоверное отличие от ХОБЛ и АГ без тяжелой ЛГ и других групп. Значимость модели ANCOVA не ухудшилась.

При стратификации по частоте обострений ХОБЛ (табл. 6.3.2) выявлено, что повышение концентраций тромбоксана B2, Д-димеров, sVCAM 1 и снижение концентрации оксида азота было значительнее у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ с частыми обострениями ХОБЛ. При ХОБЛ без АГ с частыми обострениями было определено снижение уровня оксида азота, достоверное по отношению к группе контроля, в отличие от результатов до стратификации по частоте обострений. У больных только ХОБЛ с редкими обострениями снижения содержания оксида азота сыворотки не выявлено. Концентрации тромбоксана B2 и sVCAM 1 у больных только ХОБЛ с частыми и редкими обострениями были одинаковыми. Значимость модели ANCOVA не ухудшилась.

Таким образом, тяжесть эндотелиальной дисфункции и влияние на нее частоты обострений ХОБЛ при фенотипе ХОБЛ в сочетании с АГ были значительнее, чем при изолированном течении АГ или ХОБЛ.

У больных ХОБЛ, АГ и коморбидной патологией уровень уротензина 2 в крови оказался повышен относительно группы здоровых лиц, при этом, максимальное повышение этого фактора было зафиксировано у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ, среднее – у больных только АГ и наименьшее – у больных только ХОБЛ. При этом повышение концентрации

уротензина 2 в системном кровотоке было характерно для больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ, у которых течение заболевания сопровождалось формированием тяжелой ЛГ.

В исследовании получены результаты, свидетельствующие о повышении уровня эндотелина 1 в системном кровотоке, в наибольшей степени у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ, среднем – у больных только АГ и наименьшем – у больных только ХОБЛ.

Изучение уровней тромбоксана А2 свидетельствовало о преимущественном повышении его значений в группе пациентов с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ, а из этих больных – в подгруппе с частыми обострениями ХОБЛ.

В данной работе определено максимальное повышение тканевого фактора сыворотки у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ, среднее – у больных только АГ и наименьшее – у больных только ХОБЛ. Уровень оксида азота оказался сниженным у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ и у больных только АГ; обострения ХОБЛ влияют на уровень оксида азота: и в группе коморбидной патологии, и в группе только ХОБЛ концентрация оксида азота меньше у лиц с частыми обострениями. У больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ концентрация оксида азота ассоциирована с развитием тяжелой ЛГ.

Известные биологические свойства простациклина согласуются с полученными данными о снижении концентрации его метаболита 6-кето-простагландина F1α в системном кровотоке у всех исследуемых больных, преимущественно при наличии АГ. Дефицит простациклина не был ассоциирован с развитием тяжелой ЛГ или с частотой обострений ХОБЛ.

Получены данные о преимущественном повышении уровня sVCAM 1 крови у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ, среднем – у больных только АГ и наименьшем – у больных только ХОБЛ.

Наблюдаемая большая тяжесть нарушений регуляторной функции эндотелия при фенотипе ХОБЛ в сочетании с АГ в сравнении с АГ может быть объяснена дополнительным действием на эндотелий провоспалительных цитокинов, с которыми, вероятнее всего, связано и наблюдаемое влияние ковариаты частота

обострений ХОБЛ на ряд маркеров дисфункции эндотелия (оксид азота, sVCAM, тромбоксан В2), и большая выраженность эндотелиальной дифункции у больных групп ХОБЛ и АГ и только ХОБЛ с частыми обострениями.

6.4 Маркеры активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при фенотипе хронической обструктивной болезни легких в сочетании с артериальной гипертензией

Значительное повышение концентраций антиотензина 1 и ангиотензина 2 плазмы отличали фенотипе ХОБЛ в сочетании с АГ (табл. 6.4.1, табл. 6.4.2) и (см. приложение М табл. 6.4.3). Повышение активности АПФ сыворотки было значительнее в группе АГ без коморбидности, а снижение сывороточной концентрации фактора, ингибируемого АПФ N-ацетил Ser-Asp-Lys-Pro в группах АГ, коморбидной с ХОБЛ и только АГ были сопоставимы. При ХОБЛ без коморбидности активность РААС, оцениваемая по вышеперечисленным показателям, не отличалась от активности РААС здоровых лиц группы контроля. Ковариаты не влияли на уровень ангиотензина 1. Концентрация ангиотензина 2, активность АПФ и концентрация фактора, ингибируемого АПФ, были ассоциированы с частотой обострений ХОБЛ (ковариата объясняла 10 %, 1,2 % и 1,2 % дисперсии соответственно). Концентрация фактора, ингибируемого АПФ, также была ассоциирована с возрастом больных (1,4 % дисперсии) (см. приложение М табл. 6.4.3).

При дополнительной стратификации группы больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ по уровню ЛГ в подгруппе тяжелой ЛГ были достоверно выше концентрации ангиотензина 1, ангиотензина 2, а также меньше концентрация фактора, ингибируемого АПФ (табл. 6.4.1). При этом не выявлено различий уровня активности АПФ между группами с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ и тяжелой ЛГ и без тяжелой ЛГ. Значимость модели ANCOVA при стратификации по уровню ЛГ не ухудшилась. В группах только ХОБЛ с частыми и редкими обострениями уровни компонентов РААС были одинаковыми. Достоверность различий с группами только

АГ и контроля при стратификации по частоте обострений не изменилась. Значимость модели ANCOVA при стратификации по частоте обострений не ухудшилась.

Таблица 6.4.1 – Концентрация маркеров активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в плазме и сыворотке крови. Стратификация группы ХОБЛ и АГ по тяжести ЛГ

Молекулярный маркер	АГ и ХОБЛ (n = 135)			ХОБЛ (n = 108)	АГ (n = 117)	Контрольная группа (n = 99)	F	p
	Независимо от СДЛА	СДЛА > 35 мм рт. ст. (n = 18)	СДЛА < 35 мм рт. ст. (n = 117)					
Ангиотензин 1, пг/мл	49,10 ± 0,409	51,23 ± ,700	48,77 ± 0,454	28,25* ± 0,502	37,11 ± 0,654	21,63 ± 0,507	127,385	< 0,0001[2,3,4,5,6,7]
Ангиотензин 2, пг/мл	16,28 ± 0,347	23,36 ± 0,600	15,19 ± 0,275	9,97* ± 0,130	13,71 ± 0,225	9,76 ± 0,143	68,077	< 0,0001[2,3,4,5,6,7]
Активность АПФ, единиц АСЕ	43,60 ± 0,396	43,98 ± 1,040	43,54 ± 0,430	30,33* ± 0,927	53,71 ± 0,858	29,22 ± 0,752	75,051	< 0,0001[2,3,4,5,6]
Фактор, ингибируемый АПФ N-ацетил Ser-Asp-Lys-Pro, нмоль/л	1,75 ± 0,033	1,53 ± 0,012	1,79 ± 0,037	2,64* ± 0,033	1,73 ± 0,035	2,61 ± 0,031	64,205	< 0,0001[2, 4, 5, 6,7]

Примечания:

1 – различия достоверны между всеми группами;

2 – различия достоверны с группой контроля, кроме обозначенных *;

3 – различия достоверны между группами ХОБЛ и АГ и только АГ;

4 – различия достоверны между группами ХОБЛ и АГ и только ХОБЛ;

5 – различия достоверны между группами ХОБЛ с тяжелой ЛГ и АГ и только АГ;

6 – различия достоверны между группами ХОБЛ с тяжелой ЛГ и АГ и ХОБЛ;

7 – различия достоверны между группами ХОБЛ с тяжелой ЛГ и АГ и ХОБЛ с нетяжелой ЛГ и АГ;

8 * показатель не отличается от группы контроля. Достоверность различий с учетом возраста, длительности АГ или ХОБЛ, частоты обострений ХОБЛ, значения индекса пачка-лет.

Таблица 6.4.2 – Концентрация маркеров активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в плазме и сыворотке крови. Стратификация групп ХОБЛ и АГ и только ХОБЛ по частоте обострений

Молекулярный маркер	ХОБЛ и АГ(n = 135)			ХОБЛ(n = 108)			АГ (n = 117)	Контрольная группа (n = 99)	p
	Все больные	Частые обострения ХОБЛ (n = 74)	Редкие обострения ХОБЛ (n = 61)	Все больные	Частые обострения ХОБЛ (n = 49)	Редкие обострения ХОБЛ (n = 59)			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ангиотензин 1, пг/мл	49,10 ± 0,409	48,65 ± 0,550	49,65 ± 0,611	28,25* ± 0,502	28,72* ± 0,756	27*,85 ± 0,674	37,11 ± 0,654	21,63 ± 0,507	< 0,0001[2,3,4,5,6,7,8]
Ангиотензин 2, пг/мл	16,28 ± 0,347	15,12 ± 0,385	17,68 ± 0,562	9,97* ± 0,130	10,11* ± 0,195	9,85* ± 0,174	13,71 ± 0,225	9,76 ± 0,143	< 0,0001[2,3,4,5,6,7.8,9]
Активность АПФ, единиц АСЕ	43,60 ± 0,396	42,92 ± 0,560	44,41 ± ,5380	30,33* ± 0,927	29,94* ± 0,263	33,14* ± 1,599	53,71 ± 0,858	29,22 ± 0,752	< 0,0001[2,3,4,5,6,7,8]
Фактор, ингибируемый АПФ N-ацетил Ser-Asp-Lys-Pro, нмоль/л	1,75 ± 0,033	1,80 ± 0,047	1,69 ± 0,045	2,64* ± 0,033	2,60* ± 0,051	2,69* ± 0,042	1,73 ± 0,035	2,61 ± 0,031	< 0,0001[2, 4,7,8,9]

Примечания:

1 – различия достоверны между всеми группами;

2 – различия достоверны с группой контроля, кроме обозначенных *;

3 – различия достоверны между группами ХОБЛ и АГ и только АГ;

4 – различия достоверны между группами ХОБЛ и АГ и только ХОБЛ;

5 — различия достоверны между группами ХОБЛ с частыми обострениям и АГ и только АГ;

6 – различия достоверны между группами ХОБЛ с редкими обострениями и АГ и только АГ;

7 – различия достоверны между группами ХОБЛ с частыми обострениями и АГ и ХОБЛ с частыми обострениями;

8 – различия достоверны между группами ХОБЛ с редкими обострениями и АГ и ХОБЛ с редкими обострениями;

9 – различия достоверны между группами ХОБЛ с редкими обострениями и АГ и ХОБЛ с частыми обострениями и АГ;

10 – различия достоверны между группами ХОБЛ с редкими обострениями и ХОБЛ с частыми обострениями;

11 * показатель не отличается от группы контроля. Достоверность различий с учетом возраста, длительности АГ или ХОБЛ, частоты обострений ХОБЛ, значения индекса пачка-лет.

Проведенное исследование впервые выявило повышение уровня ангиотензина 1 и ангиотензина 2, а также снижение уровня N-ацетил Ser‑Asp‑Lys-Pro в системном кровотоке у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ, по сравнению с больными только АГ. Максимальная концентрация ангиотензина 2 и ангиотензина 1 и минимальная концентрация N‑ацетил Ser-Asp-Lys-Pro были характерны прежде всего для подгруппы больных ХОБЛ и АГ с тяжелой ЛГ, а также для больных ХОБЛ и АГ с редкими обострениями. При исследовании клинико-функциональных особенностей основным отличием фенотипа ХОБЛ в сочетании с АГ от ХОБЛ без коморбидности также был значительный сосудистый компонент с формированием тяжелой ЛГ.

Таким образом, клинико-функциональные особенности субфенотипа ХОБЛ с тяжелой ЛГ при фенотипе ХОБЛ в сочетании с АГ может быть обусловлено, в том числе, и действием компонентов РААС.

6.5 Молекулярные маркеры и клинико-функциональные параметры фенотипа хронической обструктивной болезни легких в сочетании с артериальной гипертензией

Для фенотипа ХОБЛ в сочетании с АГ, в отличие от изолированного течения заболеваний, было характерно развитие ЛГ, в том числе тяжелой ЛГ. В этой связи представлялось актуальным определение молекулярных маркеров, ассоциированных с этим компонентом ХОБЛ для уточнения патогенетических механизмов развития ЛГ при ХОБЛ, коморбидной с АГ и для выявления потенциальных прогностических маркеров фенотипа ХОБЛ с выраженным сосудистым компонентом.

При оценке методом множественной линейной регрессии в группе больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ предикторами ЛГ были sVCAM (бета –0,684) и 8-изо-PGF2α (бета 0,241) – маркер эндотелиальной дисфункции и маркер перекисного окисления липидов мембран в результате оксидативного

стресса (табл. 6.5.1).

Таблица 6.5.1 – Результаты множественного регрессионного анализа молекулярных маркеров как предикторов ЛГ и тяжелой ЛГ в группах больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ и только ХОБЛ

Модель		Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты	t	p
		B	Стандартная ошибка	Бета		
ЛГ при ХОБЛ и АГ	(Константа)	–0,816	0,217		–3,765	< 0,0001
	8-изо-PGF2α	0,016	0,005	0,241	3,538	< 0,001
	sVCAM	–0,117	0,012	–0,684	–10,053	< 0,0001
Тяжелая ЛГ при ХОБЛ и АГ	(Константа)	–0,441	0,269		–1,639	0,104
	Ангиотензин 2	0,042	0,007	0,431	5,707	< 0,0001
	Уротензин	0,787	0,362	0,190	2,174	0,032
	Тромбоксан B2	–0,012	0,004	–0,202	–2,648	0,009
	Cu/ZnSOD	–0,488	0,193	–0,221	–2,528	0,013
ЛГ при ХОБЛ	(Константа)	–0,314	0,841		–0,373	0,710
	Оксид азота	–0,028	0,006	–0,348	–4,520	< 0,0001
	Уротензин	8,316	1,178	0,544	7,058	< 0,0001

Линейная взаимосвязь ЛГ и молекулярных маркеров в группе больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ следующая:

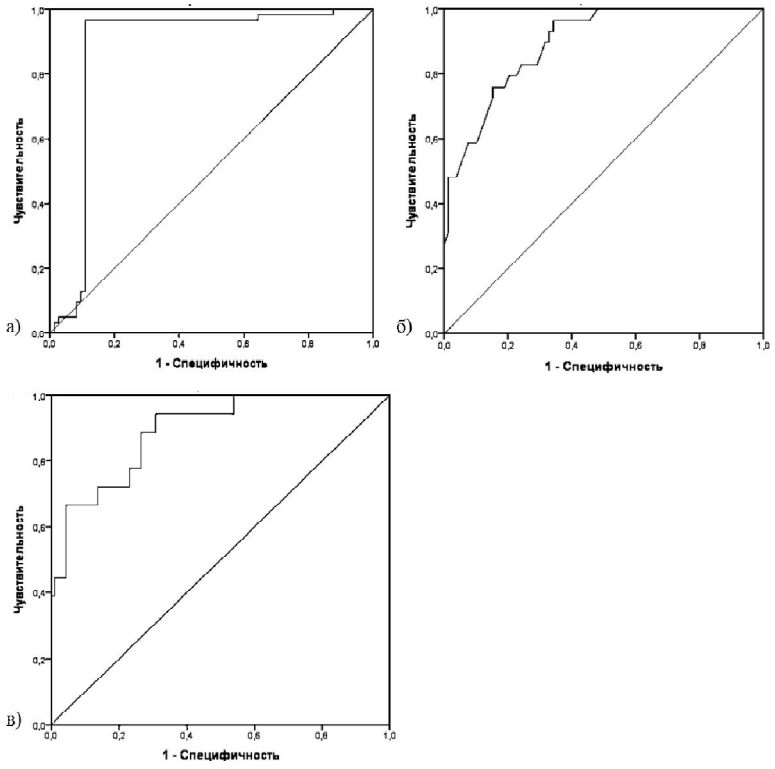
Прогноз ЛГ (группа ХОБЛ и АГ) = 2,197 + 0,016 • 8-изо-PGF2α - 0,117 • sVCAM,

где 8-изо-PGF2α – концентрация 8-изо-PGF2α в плазме;

sVCAM – концентрация sVCAM в сыворотке.

Коэффициенты R = 0,66, R^2 = 0,44, R^2, поправленные на авторешаемость = 0,43. При значении решения уравнения большем или равным

0,532 чувствительность модели равна 88,7 %, специфичность – 89,0 %. Площадь под кривой чувствительность специфичность составила 0,88 (рис. 6.5.1).

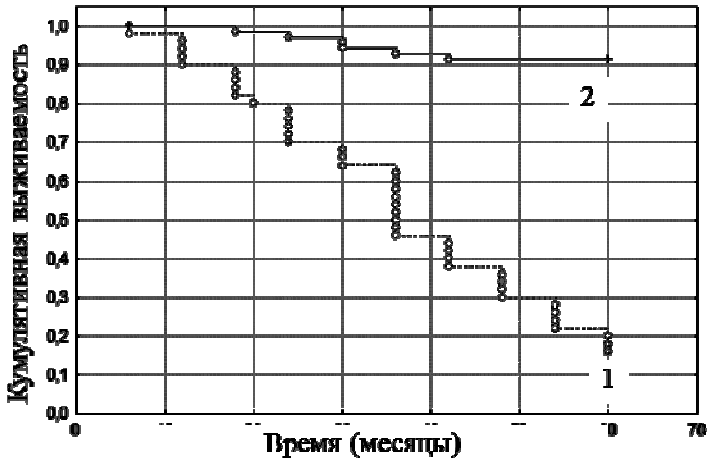


Примечание: а – ROC-кривая ассоциации молекулярных маркеров и ЛГ в группе ХОБЛ и АГ; б – ROC-кривая ассоциации молекулярных маркеров и ЛГ в группе только ХОБЛ; в – ROC-кривая ассоциации молекулярных маркеров и тяжелой ЛГ в группе ХОБЛ и АГ.

Рисунок 6.5.1 – Результаты ROC анализа молекулярных маркеров как предикторов ЛГ и тяжелой ЛГ при ХОБЛ и АГ и только ХОБЛ

Анализ выживаемости (рис. 6.5.2.) показал, что вероятность развития ЛГ в течение пяти лет у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ при значении решения полученного уравнения регрессии большем или равном 0,532 составила 78 % (пятилетняя выживаемость без ЛГ – 22 %), при значении решения полученного уравнения регрессии меньше 0,532 – 8,6 % (пятилетняя выживаемость без ЛГ 91,4 %). Таким образом, у больных первой подгруппы была выше частота сосудистого компонента ХОБЛ, меньше время до его развития и больные этой подгруппы имеют молекулярный эндотип высокой вероятности ЛГ, тогда как

больные второй подгруппы – молекулярный эндотип низкой вероятности ЛГ. По результатам регрессионного анализа Кокса (табл. 6.6.2) значимыми предикторами пятилетней выживаемости без ЛГ были 8-изо-PGF2α (бета 0,114) и оксид азота (бета –0,034).



Примечание: + – цензурированный случай; ○ – завершенный случай; 1 – молекулярный эндотип высокой вероятности ЛГ; 2 – молекулярный эндотип низкой вероятности ЛГ.

Рисунок 6.5.2 – Пятилетняя выживаемость без ЛГ у больных ХОБЛ и АГ с молекулярным эндотипом высокой и низкой вероятности ЛГ

Таблица 6.5.2 – Молекулярные факторы, ассоциированные с выживаемостью без ЛГ и без тяжелой ЛГ в группах ХОБЛ и АГ и только ХОБЛ (регрессия Кокса)

Группа	Предиктор	B	Стандартная ошибка	t	exp(B)	Wald	p
Прогнозируемая переменная – ЛГ							
ХОБЛ и АГ	8-изо-PGF2α	0,114	0,036	3,174	1,121	10,072	0,0012
	Оксид азота	–0,034	0,016	–2,195	0,9660	4,817	0,03
ХОБЛ	Оксид азота	–0,319	0,054	–5,932	0,727	35,190	0,001
	Уротензин	28,748	12,411	2,316	3,06	5,365	0,02
Прогнозируемая переменная – тяжелая ЛГ							

Группа	Предиктор	B	Стандартная ошибка	t	exp(B)	Wald	p
ХОБЛ и АГ	Ангиотензин 2	0,726	0,129	5,604	2,066	31,399	< 0,0001
	6-кето-проста-гландин F1α	0,561	0,224	2,499	1,752	6,246	0,01
	SLPI	–0,194	0,084	–2,321	0,824	5,389	0,02

В группе ХОБЛ (табл. 6.5.1) предикторами ЛГ были маркеры эндотелиальной дисфункции уротензин (бета 0,544) и оксид азота (бета–0,348). Линейная взаимосвязь ЛГ и молекулярных маркеров в группе только ХОБЛ следующая:

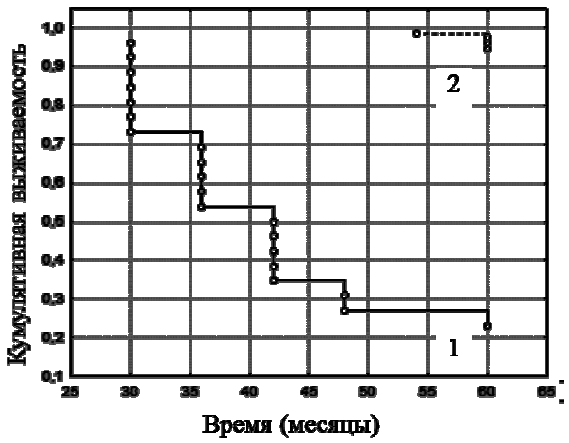
ЛГ (группа ХОБЛ) = –0,314 + 8,316 • уротензин 2 - 0,028 • оксид азота,

где уротензин 2 – концентрация уротензина 2 в плазме;

оксид азота – концентрация оксида азота в сыворотке.

Коэффициенты R = 0,618, R^2 = 0,382, R^2, поправленные на авторешаемость = 0,370. При значении решения уравнения большем или равным 0,372 чувствительность модели равна 82,8 %, специфичность – 75,9 %. Площадь под кривой чувствительность специфичность составила 0,89 (рис. 6.5.3).

Вероятность развития ЛГ в течение пяти лет в группе ХОБЛ при значении решения уравнения регрессии большем или равном 0,370 составила 73,1 % (пятилетняя выживаемость без ЛГ в этой группе 26,9 %), при значении уравнения регрессии меньшем 0,370 вероятность развития ЛГ значимо меньше –1,3 % (пятилетняя выживаемость без ЛГ 98,7 %) (рис. 6.5.3). Эти же маркеры оказались значимыми предикторами выживаемости методом регрессии Кокса (табл. 6.5.2), для уротензина 2 бета 28,7, для оксида азота бета –0,32.



Примечание: + – цензурированный случай; ○ – завершенный случай; 1 – молекулярный эндотип высокой вероятности ЛГ; 2 – молекулярный эндотип низкой вероятности ЛГ.

Рисунок 6.5.3 – Пятилетняя выживаемость без ЛГ у больных ХОБЛ с молекулярным эндотипом высокой и низкой вероятности ЛГ

При исследовании молекулярных маркеров в качестве предикторов тяжелой ЛГ в группе ХОБЛ и АГ (табл. 6.5.1, рис. 6.5.1) выявлена качественно другая закономерность: значимыми предикторами были ангиотензин 2 (бета 0,431), уротензин (бета 0,19), тромбоксан В2 (бета - 0,202) и Cu/ZnSOD (бета - 0,221).

Линейная взаимосвязь тяжелой ЛГ и молекулярных маркеров в группе пациентов с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ следующая:

Тяжелая ЛГ (группа ХОБЛ и АГ) = –0,441 +
+ 0,042 • ангиотензин 2 + 0,787 • уротензин 2 – 0,012 • тромбоксан В2 –
– 0,488 • Cu/ZnSOD,

где ангиотензин 2 – концентрация ангиотензина 2 в плазме;

уротензин 2 – концентрация уротензина 2 в плазме;

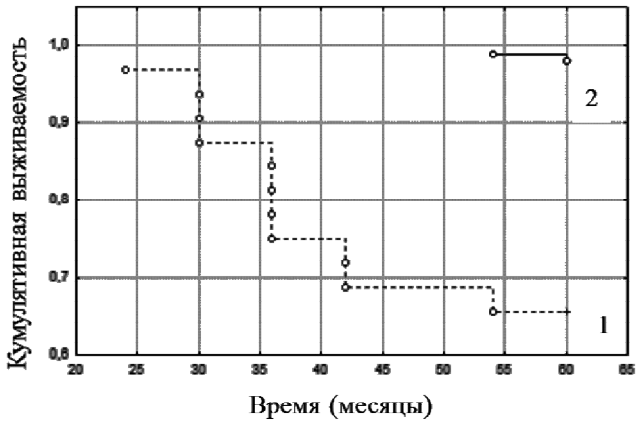
тромбоксан В2 – концентрация тромбоксана В2 в сыворотке;

Cu/ZnSOD – концентрация Cu/ZnSOD в плазме.

Коэффициенты R = 0,551, R^2 = 0,303, R^2, поправленный на авторешаемость, = 0,282. При значении решения уравнения большем или равным 0,176 чувствительность модели равна 83,3 %, специфичность – 73,5 %. Площадь под

кривой чувствительность специфичность составила 0,89 (рис. 6.5.1).

Вероятность развития тяжелой ЛГ (табл. 6.5.2, рис. 6.5.4) в течение пяти лет при решении полученного уравнения регрессии равном или большем 0,176 составила 34,4 % (пятилетняя выживаемость без тяжелой ЛГ 65,6 %), тогда как при значении решения уравнения регрессии менее 0,176 только 1,0 % (пятилетняя выживаемость без тяжелой ЛГ 99 %), p = 0,000001.



Примечание: + – цензурированный случай; ○ – завершенный случай; 1 – молекулярный эндотип высокой вероятности тяжелой ЛГ; 2 – молекулярный эндотип низкой вероятности тяжелой ЛГ.

Рисунок 6.5.4 – Пятилетняя выживаемость без тяжелой ЛГ у больных ХОБЛ и АГ с молекулярным эндотипом высокой и низкой вероятности тяжелой ЛГ

Анализ выживаемости подтверждает частое развитие тяжелой ЛГ при соответствии значений параметров – ангиотензина 2, уротензина, тромбоксана B2 и Cu/ZnSOD выявленной закономерности и дополнительно определяет уменьшение в этом случае сроков развития тяжелой ЛГ. Значимые предикторы выживаемости без тяжелой ЛГ больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ (табл. 6.6.2) – ангиотензин 2 (бета 0,726), 6-кето-простагландин F1α (бета 0,224), SLPI (бета –0,194).

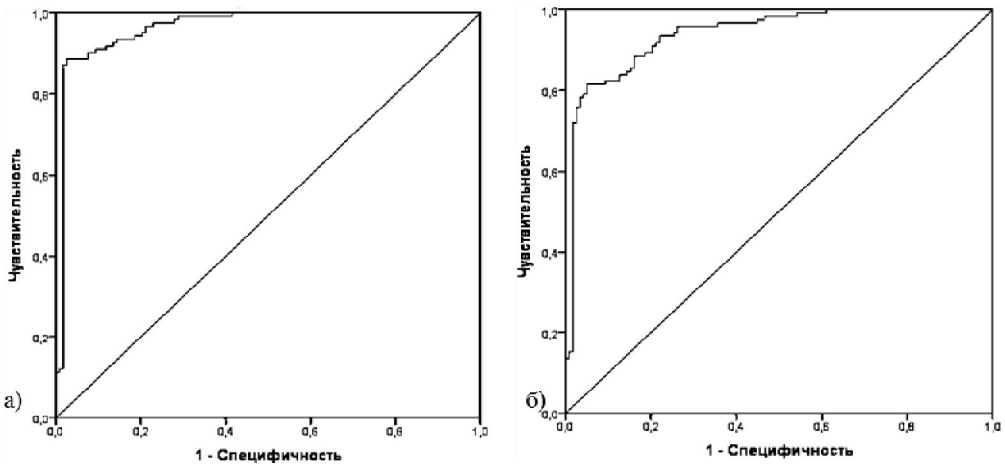
В настоящем исследовании дополнительно определены в качестве

предикторов ЛГ – уротензин, тромбоксан В2, Cu/ZnSOD; выявлены различные предикторы ЛГ и тяжелой ЛГ для больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ и только ХОБЛ.

Предикторами обострений ХОБЛ (табл. 6.5.3, рис. 6.5.5) как в группе пациентов с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ, так и в группе только ХОБЛ явились: фибриноген, RANTES и ФНО α – молекулы, участвующие в воспалении при ХОБЛ.

Таблица 6.5.3 – Результаты множественного регрессионного анализа молекулярных маркеров как предикторов частоты обострений ХОБЛ в группах ХОБЛ и АГ и только ХОБЛ

Модель		Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты	t	p
		B	Стандартная ошибка	Бета		
ХОБЛ и АГ	(Константа)	–4,864	0,399		–12,194	< 0,0001
	фибриноген	0,692	0,046	0,730	15,021	< 0,0001
	RANTES	0,007	0,003	0,096	2,215	0,028
	ФНО α	0,064	0,014	0,231	4,690	< 0,0001
Только ХОБЛ	(Константа)	–4,465	0,411		–10,872	< 0,0001
	фибриноген	0,602	0,045	0,665	13,533	< 0,0001
	RANTES	0,010	0,005	0,098	2,135	0,035
	ФНО α	0,073	0,011	0,335	6,701	< 0,0001



Примечание: а – ROC-кривая ассоциации молекулярных маркеров и частоты обострений ХОБЛ в группе АГ и ХОБЛ; б – ROC-кривая ассоциации молекулярных маркеров и частоты обострений ХОБЛ в группе только ХОБЛ.

Рисунок 6.5.5 – Результаты ROC анализа молекулярных маркеров как предикторов частоты обострений ХОБЛ при ХОБЛ и АГ и только ХОБЛ

Линейная взаимосвязь молекулярных маркеров и частоты обострений ХОБЛ в группе с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ следующая:

Частота обострений ХОБЛ (группа ХОБЛ и АГ) = – 4,864 + 0,692•фибриноген +

+ 0,007 • RANTES + 0,064 • ФНО α,

где фибриноген – концентрация фибриногена плазмы;

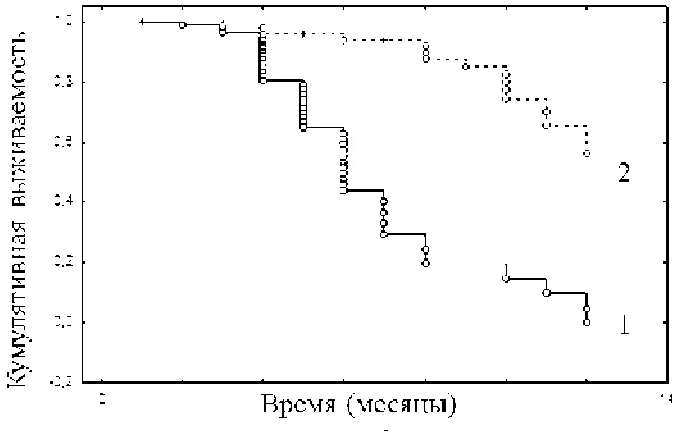
RANTES – концентрация RANTES в сыворотке;

ФНО α – концентрация ФНО α в сыворотке.

При значении решения уравнения большем или равном 1,096 чувствительность модели составляет 88,7 %, специфичность 92,4 %, площадь под кривой чувствительность-специфичность – 0,97 (рис. 6.6.5).

Вероятность как минимум одного обострения ХОБЛ в течение года у больных ХОБЛ и АГ при значении решения уравнения регрессии большем или равном 1,096 составила 90,5 % (годичная выживаемость без обострений – 9,5 %), при значении решения уравнения регрессии меньшем 1,096 вероятность развития

обострения ХОБЛ в течение года – 39,2 % (годичная выживаемость без обострений – 60,8 %) (рис. 6.5.6.).



Примечание: + – цензурированный случай; ○ – завершенный случай; 1 – молекулярный эндотип высокой вероятности обострений; 2 – молекулярный эндотип низкой вероятности обострений.

Рисунок 6.5.6 – Выживаемость без обострений в течение года больных ХОБЛ и АГ с молекулярным эндотипом высокой и низкой вероятности обострений

Значимыми предикторами выживаемости без обострений у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ были (табл. 6.5.4) ФНО α (бета 0,194) и фибриноген (бета 0,853).

Таблица 6.5.4 – Молекулярные факторы, ассоциированные с выживаемостью без обострений в группах пациентов с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ и только ХОБЛ (регрессия Кокса)

Группа	Предиктор	B	Стандартная ошибка	t	exp(B)	Wald	p
ХОБЛ и АГ	ФНО α	0,194	0,053	3,629	1,214	13,168	0,0003
	Фибриноген	0,853	0,161	5,290	2,347	27,987	< 0,0001
ХОБЛ	ФНО α	0,219	0,051	4,328	1,245	18,734	0,00002
	RANTES	–0,038	0,016	–2,403	0,963	5,777	0,02

Линейная взаимосвязь молекулярных маркеров и частоты обострений ХОБЛ в группе только ХОБЛ следующая:

Частота обострений ХОБЛ (группа только ХОБЛ) = – 4,465 + 0,602•фибриноген + 0,01 • RANTES + 0,073 • ФНО α,

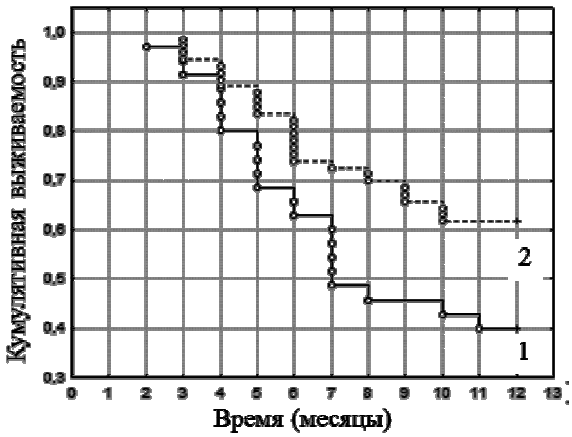
где фибриноген – концентрация фибриногена плазмы;

RANTES – концентрация RANTES в сыворотке;

ФНО α – концентрация ФНО α в сыворотке.

При значении решения уравнения большем или равном 1,334 чувствительность модели составляет 88,8 %, специфичность 82,2 %, площадь под кривой чувствительность-специфичность – 0,94 (рис. 6.5.5).

Вероятность обострений ХОБЛ в течение года у больных только ХОБЛ при значении решения полученного уравнения регрессии большем или равном 1,334 составляет 60 % (годичная выживаемость без обострений 40 %), при значении решения уравнения регрессии меньшем 1,334 вероятность обострения в течение года – 38,4 % (годичная выживаемость без обострений 61,6 %) (рис. 6.5.7).



Примечание: + – цензурированный случай; ○ – завершенный случай; 1 – молекулярный эндотип высокой вероятности обострений; 2 – молекулярный эндотип низкой вероятности обострений.

Рисунок 6.5.7 – Выживаемость без обострений в течение года больных только ХОБЛ с молекулярным эндотипом высокой и низкой вероятности обострений

При регрессионном анализе по методу Кокса значимыми предикторами выживаемости без обострений у больных только ХОБЛ были ФНО α (бета 0,219) и RANTES (бета –0,039) (табл. 6.5.4).

В настоящем исследовании в качестве маркеров обострения ХОБЛ дополнительно определены RANTES и ФНО α, также выявлены различные предикторы обострений ХОБЛ для больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ и только ХОБЛ.

Предикторами уровня снижения ОФВ1 (табл. 6.5.5), показателя, характеризующего степень ремоделирования бронхиол и тяжесть ограничения воздушного потока, в группе только ХОБЛ были цитокины, регулирующие воспаление и фиброобразование – ФНО α (бета 0,216) и FGF 2 (бета –0,350).

Коэффициенты $R = 0,482$, $R^2 = 0,234$, R^2, поправленный на авторешаемость, = 0,220.

В группе пациентов с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ предикторами уровня снижения ОФВ1 был не только профиброзный цитокин FGF 2 (бета‑0,261), но и ангиотензин 2 (бета –0,208), что является еще одним аргументом в пользу участия РААС в ремоделировании бронхиол при формировании ХОБЛ в условиях коморбидности с АГ (табл. 6.5.5).

Таблица 6.5.5 – Результаты множественного регрессионного анализа молекулярных маркеров как предикторов ОФВ1 в группах пациентов с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ и только ХОБЛ

Модель		Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты	t	p
		B	Стандартная ошибка	Бета		
ХОБЛ и АГ	(Константа)	78,218	2,513		31,122	< 0,0001
	FGF 2	–0,329	0,109	–0,261	–3,031	0,003
	Ангиотензин 2	–0,396	0,163	–0,208	–2,424	0,017

Модель		Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты	t	p
		B	Стандартная ошибка	Бета		
Только ХОБЛ	(Константа)	61,254	6,351		9,645	< 0,0001
	FGF 2	–0,692	0,188	–0,350	–3,689	< 0,0001
	ФНО α	0,522	0,229	0,216	2,282	0,025

Линейная взаимосвязь ОФВ1 и молекулярных маркеров в группе только ХОБЛ следующая:

ОФВ1 (группа только ХОБЛ) = 61,3 + 0,522 •ФНО α – 0,692 •FGF 2,

где ФНО α – концентрация ФНО α в сыворотке;

FGF 2 – концентрация FGF 2 в сыворотке.

Линейная взаимосвязь ОФВ1 и молекулярных маркеров в группе с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ следующая:

ОФВ1 (группа ХОБЛ в сочетании с АГ) = 78,2 – 0,329 • FGF 2 – 0,396 •ангиотензин 2,

где FGF 2 – концентрация FGF 2 в сыворотке;

ангиотензин 2 – концентрация ангиотензина 2 в плазме.

Коэффициенты R = 0,388, R^2 = 0,15, R^2, поправленный на авторешаемость, = 0,137.

В настоящем исследовании, в качестве предикторов снижения ОФВ1, дополнительно определены: FGF 2 и ангиотензин 2 сыворотки, выявлены различные предикторы вариаций ОФВ1 для больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ и только ХОБЛ.

Предикторами ремоделирования сосудов (табл. 6.5.6) (увеличения ТИМ или наличие атеросклеротической бляшки общей сонной артерии) в группе только АГ были кардиотрофин 1 (бета 0,389) и активность АПФ (бета 0,205).

Таблица 6.5.6 – Результаты множественного регрессионного анализа молекулярных маркеров как предикторов ремоделирования сосудов в группах с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ и только АГ

Модель		Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты	t	p
		B	Стандартная ошибка	Бета		
ХОБЛ и АГ	(Константа)	–0,471	0,255		–1,847	0,067
	Ангиотензин 2	0,030	0,011	0,223	2,721	0,007
	Уротензин	1,456	0,420	0,269	3,465	0,001
	Тромбоксан B2	–0,019	0,007	–0,239	–2,940	0,004
	FGF 2	0,026	0,008	0,293	3,461	0,001
Только АГ	(Константа)	–0,847	0,197		–4,304	< 0,0001
	АПФ	0,009	0,004	0,205	2,353	0,020
	КТ	0,004	0,001	0,389	4,463	< 0,0001

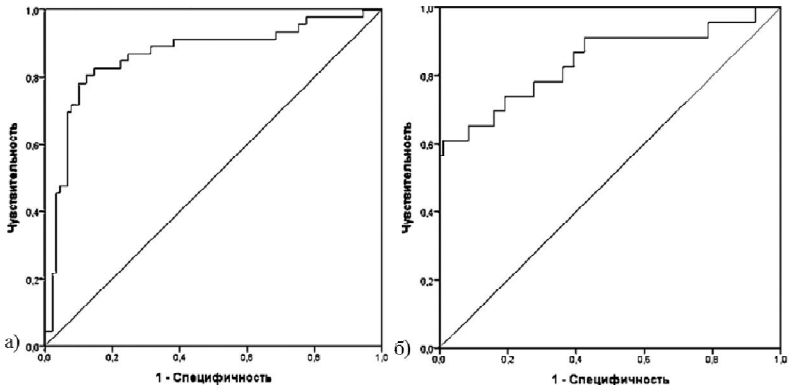
Линейная взаимосвязь ремоделирования сосудов и молекулярных маркеров в группе только АГ следующая:

Вероятность ремоделирования сосудов (группа АГ) = ‑ 0,847 + 0,009 • активность АПФ + + 0,004 •кардиотрофин,

где активность АПФ – активность АПФ в сыворотке;

кардиотрофин 1 – концентрация кардиотрофина 1 в плазме.

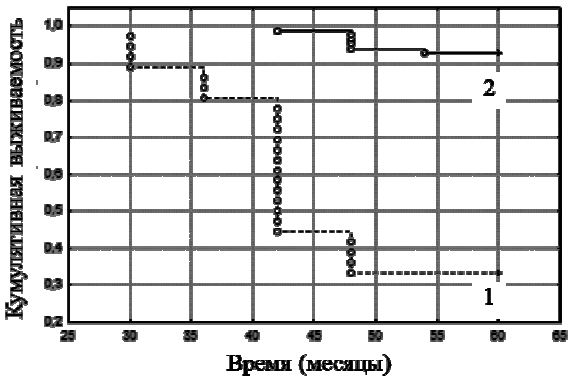
Коэффициенты R = 0,503, R^2 = 0,253, R^2, поправленный на авторешаемость, = 0,24. При значении решения уравнения большем или равным 0,260 чувствительность модели равна 73,9 %, специфичность – 80,9 %. Площадь под кривой чувствительность специфичность составила 0,84 (рис. 6.5.8).



Примечание: а – ROC-кривая ассоциации молекулярных маркеров и ремоделирования сосудов в группе ХОБЛ и АГ; б – ROC-кривая ассоциации молекулярных маркеров и ремоделирования сосудов в группе только АГ.

Рисунок 6.5.8 – Результаты ROC анализа молекулярных маркеров как предикторов ремоделирования сосудов при фенотипе ХОБЛ в сочетании с АГ и только АГ

Вероятность развития ремоделирования сосудов в течение пяти лет у больных только АГ при значении решения полученного уравнения регрессии равном или большем 0,240 составила 50 % (пятилетняя выживаемость без ремоделирования сосудов 50 %), при значении решения полученного уравнения регрессии меньшем 0,260 вероятность развития ремоделирования сосудов в течение пяти лет 2,3 % (пятилетняя выживаемость без ремоделирования сосудов 97,7 %) (рис. 6.5.9). Значимые предикторы пятилетней выживаемости без ремоделирования сосудов в группе только АГ (табл. 6.5.7) кардиотрофин 1 (бета 0,025) и фактор, ингибируемый АПФ (бета –0,445).



Примечание: + – цензурированный случай; ○ – завершенный случай; 1 – молекулярный эндотип высокой вероятности ремоделирования сосудов; 2 – молекулярный эндотип низкой вероятности ремоделирования сосудов.

Рисунок 6.5.9 – Выживаемость без ремоделирования сосудов больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ с молекулярным эндотипом высокой и низкой вероятности обострений

Предикторами ремоделирования сосудов в группе с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ были не только эндотелиальные факторы, обеспечивающие вазоконстрикцию и образование атеросклеротических бляшек – уротензин (бета 0,269), тромбоксан В2 (бета –0,239) и компоненты РААС – ангиотензин 2 (бета 0,223), но и профиброзный цитокин FGF 2 (бета 0,293), участвующий в процессе воспаления и фиброобразования легочной ткани. Линейная взаимосвязь ремоделирования сосудов и молекулярных маркеров в группе с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ следующая:

Вероятность ремоделирования сосудов (группа с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ) = – 0,471 + 0,03 • ангиотензин 2 + + 1,456 •уротензин 2 – 0,019 • тромбоксан В2 + 0,026 • FGF 2,

где ангиотензин 2 – концентрация ангиотензина 2 в плазме;

уротензин 2 – концентрация уротензина 2 в плазме;

тромбоксан В2 – концентрация тромбоксана В2 в сыворотке;

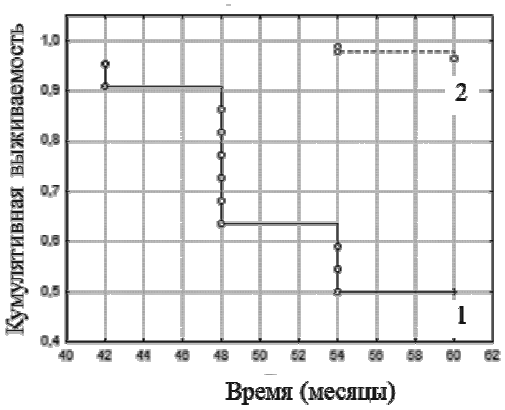
FGF 2 – концентрация FGF 2 в сыворотке.

Коэффициенты R = 0,521, R^2 = 0,271, R^2, поправленный на авторешаемость, = 0,249. При значении решения уравнения большем или равным 0,409 чувствительность модели равна 82,6 %, специфичность – 82 %. Площадь под кривой чувствительность специфичность составила 0,86.

Включение стандартных факторов риска сердечно-сосудистых событий (среднее АД, ТИМ, индекс атерогенности) не улучшало значимости модели.

Вероятность развития ремоделирования сосудов в течение пяти лет у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ при значении решения уравнения равном или большем 0,409, составила 66,7 % (пятилетняя выживаемость без ремоделирования сосудов 33,3 %), а при значении решения уравнения меньшем 0,409 вероятность развития ремоделирования сосудов в течение пяти лет 7,3 % (пятилетняя выживаемость без ремоделирования сосудов 92,7 %) (рис. 6.6.10). Значимые предикторы пятилетней выживаемости без ремоделирования сосудов в группе с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ (табл. 6.5.7) ангиотензин 2 (бета 0,291) и FGF 2 (бета 0,449).

Таким образом, при включении в анализ фактора времени до наступления исхода подтверждена значимость для ремоделирования сосудов при фенотипе ХОБЛ в сочетании с АГ, как фактора воспаления (FGF 2), так и гиперактивации РААС (ангиотензин 2).



Примечание: + — цензурированный случай; ○ — завершенный случай; 1 — молекулярный эндотип высокой вероятности ремоделирования сосудов; 2 — молекулярный эндотип низкой вероятности ремоделирования сосудов.

Рисунок 6.5.10 – Выживаемость без ремоделирования сосудов больных только АГ с молекулярным эндотипом высокой и низкой вероятности обострений

Таблица 6.5.7 – Молекулярные факторы, ассоциированные с выживаемостью без ремоделирования сосудов в группах с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ и только АГ (регрессия Кокса)

Группа	Предиктор	B	Стандартная ошибка	t	exp(B)	Wald	p
ХОБЛ и АГ	Ангиотензин 2	0,291	0,048	6,131	1,338	37,594	< 0,0001
	FGF 2	0,449	0,064	7,024	1,567	49,336	< 0,0001
АГ	Фактор, ингибируемый АПФ	–11,444	2,771	–4,130	0,000011	17,059	< 0,0001
	Кардиотрофин 1	0,025	0,008	3,106	1,025	9,648	0,002

Предикторами неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (табл. 6.5.8) в группе только АГ были тромбоксан B2 (бета 0,623), фактор, ингибируемый

АПФ (бета 0,248) и кардиотрофин (бета 0,361).

Таблица 6.5.8 – Результаты множественного регрессионного анализа молекулярных маркеров как предикторов сердечно-сосудистых событий в группах с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ и только АГ

Модель		Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты	t	p
		B	Стандартная ошибка	Бета		
ХОБЛ и АГ	(Константа)	0,164	0,373	—	0,439	0,661
	Ангиотензин 2	0,024	0,010	0,182	2,351	0,020
	Оксид азота	–0,010	0,003	–0,252	–3,194	0,002
	ММР 9	2,576	0,394	0,457	6,539	< 0,0001
Только АГ	(Константа)	–2,811	0,375	—	–7,500	< 0,0001
	Фактор, ингибируемый АПФ	0,237	0,093	0,248	2,555	0,012
	Кардиотрофин	0,004	0,001	0,361	3,692	< 0,0001
	Тромбоксан В2	0,090	0,011	0,623	7,904	< 0,0001

Линейная взаимосвязь сердечно-сосудистых событий и молекулярных маркеров в группе только АГ следующая:

Вероятность сердечно-сосудистых событий (группа АГ) = ‑ 2,811 + 0,237 • фактор, ингибируемый АПФ + 0,004 •кардиотрофин 1 + 0,09 • тромбоксан В2,

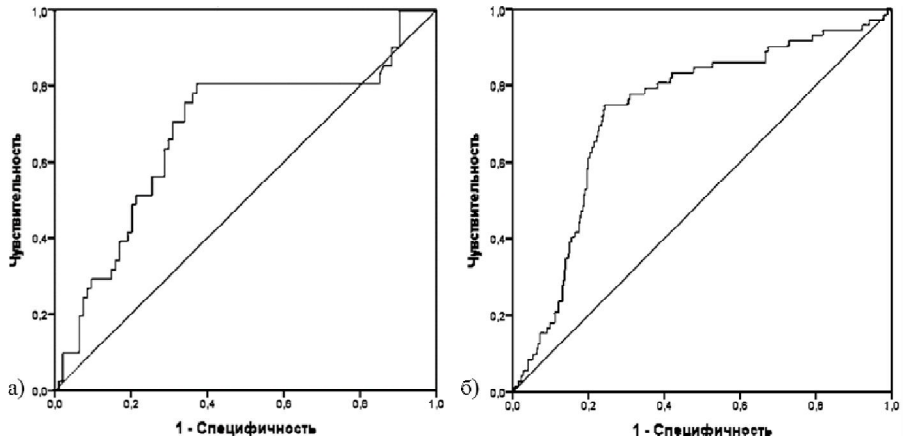
где фактор, ингибируемый АПФ – концентрация фактора, ингибируемого АПФ в сыворотке;

кардиотрофин 1 – концентрация кардиотрофина 1 в плазме;

тромбоксан В2 – концентрация тромбоксана В2 в сыворотке.

Коэффициенты R = 0,725, R^2 = 0,526, R^2, поправленный на авторешаемость, = 0,513. При значении решения уравнения большем или равным

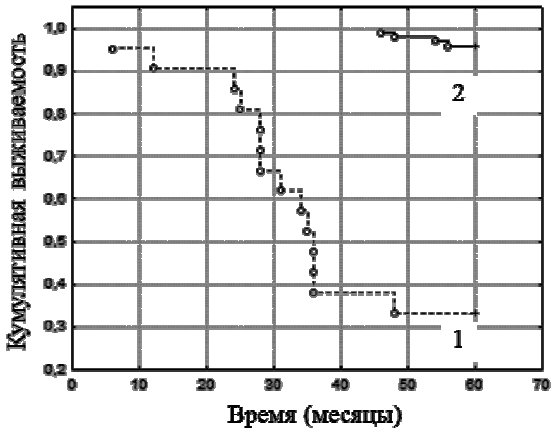
0,398 чувствительность модели равна 75 %, специфичность – 75,7 %. Площадь под кривой чувствительность специфичность составила 0,73 (рис. 6.5.11).



Примечание: а – ROC-кривая ассоциации молекулярных маркеров и сердечно-сосудистых событий в группе ХОБЛ и АГ; б – ROC-кривая ассоциации молекулярных маркеров и сердечно-сосудистых событий в группе только АГ.

Рисунок 6.5.11 – Результаты ROC анализа молекулярных маркеров как предикторов сердечно-сосудистых событий при фенотипе ХОБЛ в сочетании с АГ и только АГ

Вероятность сердечно-сосудистых событий в течение пяти лет в группе только АГ (рис. 6.5.12) при значении решения полученного уравнения регрессии большем или равном 0,398 составила 66,7 % (пятилетняя выживаемость без сердечно-сосудистых событий 33,3 %), при значении решения полученного уравнения регрессии меньшем 0,398 вероятность сердечно-сосудистых событий в течение пяти лет 4,2 % (пятилетняя выживаемость без сердечно-сосудистых событий 95,8 %).



Примечание: + – цензурированный случай; ○ – завершенный случай; 1 – молекулярный эндотип высокой вероятности сердечно-сосудистых событий; 2 – молекулярный эндотип низкой вероятности сердечно-сосудистых событий.

Рисунок 6.5.12 – Выживаемость без сердечно-сосудистых событий больных только АГ с молекулярным эндотипом высокой и низкой вероятности обострений

Значимыми предикторами пятилетней выживаемости без сердечно-сосудистых событий у больных только АГ были (табл. 6.5.9) активность АПФ (бета 0,127) и кардиотрофин 1 (бета 0,033).

Таблица 6.5.9 – Молекулярные факторы, ассоциированные с выживаемостью без сердечно-сосудистых событий в группах с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ и только АГ (регрессия Кокса)

Группа	Предиктор	B	Стандартная ошибка	t	exp(B)	Wald	p
ХОБЛ и АГ	Ангиотензин 2	0,255	0,082	3,100	1,3	9,613	0,002
	Оксид азота	–0,061	0,026	–2,377	0,9	5,65	0,017
	ММР 9	12,431	1,703	7,301	251,3	53,306	< 0,0001
АГ	Активность АПФ	0,127	0,043	2,984	1,136	8,906	0,003
	Кардиотрофин 1	0,033	0,007	5,071	1,034	25,711	< 0,0001

В группе с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ предикторами неблагоприятных сердечно-сосудистых событий оказались как молекулы, участвующие в развитии сердечно-сосудистых заболеваний – ангиотензин 2, оксид азота, так и в формировании ХОБЛ – ММР 9 (табл. 6.5.8). Линейная взаимосвязь сердечно-сосудистых событий и молекулярных маркеров в группе ХОБЛ и АГ следующая:

Вероятность сердечно-сосудистых событий (фенотип ХОБЛ в сочетании с АГ) = 0,164 + 0,024 • ангиотензин 2 – 0,01 •оксид азота + 2,576 • ММР 9,

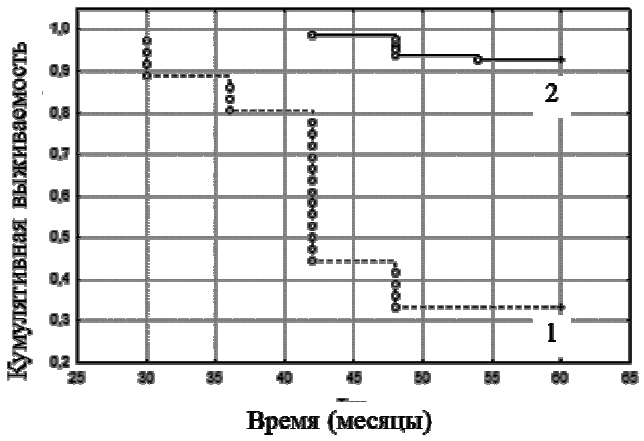
где: ангиотензин 2 – концентрация ангиотензина 2 плазмы; оксид азота – концентрация оксида азота в сыворотке; ММР 9 – концентрация ММР 9 в сыворотке.

Коэффициенты $R = 0,621$, $R^2 = 0,385$, R^2, поправленный на авторешаемость, = 0,371. При значении решения уравнения большем или равным 0,533 чувствительность модели равна 65,9 %, специфичность – 70,2 %. Площадь под кривой чувствительность специфичность составила 0,68 (рис. 6.65.11).

Включение стандартных факторов риска сердечно-сосудистых событий (среднее АД, ТИМ, индекс атерогенности) не улучшало значимости модели.

Вероятность сердечно-сосудистых событий в течение пяти лет у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ при значении решения полученного уравнения регрессии большем или равном 0,371 оказалась 66,7 % (пятилетняя выживаемость без сердечно-сосудистых событий 33,3 %), тогда как при значении решения полученного уравнения регрессии меньшем 0,371 вероятность сердечно-сосудистых событий в течение пяти лет составила 7,3 % (пятилетняя выживаемость без сердечно-сосудистых событий 92,7 %) (рис. 6.5.13). Пятилетняя выживаемость без сердечно-сосудистых событий у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ зависит от следующих факторов (табл. 6.5.10): ангиотензин 2 (бета 0,254), оксид азота (бета –0,061) и ММР 9 (бета 12,431). По результатам анализа выживаемости подтверждена значимость повышения концентрации в системном кровотоке ангиотензина 2 и ММР 9, одновременно со снижением концентрации оксида азота для формирования

сердечно-сосудистых событий.



Примечание: + – цензурированный случай; ○ – завершенный случай; 1 – молекулярный эндотип высокой вероятности сердечно-сосудистых событий; 2 – молекулярный эндотип низкой вероятности сердечно-сосудистых событий.

Рисунок 6.5.13 – Выживаемость без сердечно-сосудистых событий больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ с молекулярным эндотипом высокой и низкой вероятности обострений

Таким образом, в настоящем исследовании дополнительно определены в качестве предикторов сердечно-сосудистых событий у больных АГ фактор, ингибируемый АПФ, активность АПФ, кардиотрофин 1, ангиотензин 2, оксид азота, ММР 9, выявлены различные предикторы сердечно-сосудистых событий для больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ и только АГ.

6.6 Генетические маркеры коморбидности при фенотипе хронической обструктивной болезни легких в сочетании с артериальной гипертензией

Результаты определения полиморфных вариантов генов Ins/Del I/D (rs4646994) гена ACE у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ представлены в таблице 6.6.1.

При сравнительном изучении вариантов полиморфизма гена ACE rs4646994 было установлено, что частота выявления аллелей D/D у больных ХОБЛ соответствовала показателям контрольной группы и составляла 16,7%. Следует отметить, что ситуация с обнаружением полиморфных вариантов I/I и I/ D носила аналогичный характер.

Таблица 6.6.1 – Частота генотипов полиморфного локуса Ins/Del I/D (rs4646994) гена ангиотензин-превращающего фермента (ACE) у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ

Исследуемые группы	Генотипы					
	I/I		I/ D		D/D	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
АГ (n = 117)	29	26,9	62	52,8	27	20,2
ХОБЛ (n = 108)	25	25,5	62	57,8	19	16,7
ХОБЛ + АГ (n = 135)	37	29,7	60	44,5	34	25,8
Контрольная группа (n = 99)	21	23,3	59	60	19	16,7
Примечание: **различия достоверны между группами ^{p1}—АГ ^{p2} —ХОБЛ, ^{p3} — ХОБЛ +АГ, ^{p4} —условно здоровые лица, p< 0,01, p< 0,05.						

При обследовании пациентов с АГ выявлялась худшая динамика: аллели I/I и I/ D, наблюдаемые чаще у здоровых лиц, были отмечены у ¼ и ½ осмотренных соответственно, что совпадало с контрольными данными, тогда как полиморфный вариант D/D, напротив, выявлялся чаще в 1,2 раза (p < 0,01) и равнялся 20,2 %.

Прогностически неблагоприятная ситуация была обнаружена у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ: аллели I/D, которые регистрируются, преимущественно, при нормальным АД, были отмечены лишь у 44,5 % обследованных, тогда как полиморфный вариант D/D – был выявлен в 25,8 % случаев, что значимо превышало показатели в группах контроля и изолированной АГ в 1,5 и 1,3 раза соответственно (p < 0,05). Следует отметить, что у пациентов с

выделенным субфенотипом, проявляющимся частыми обострениями, при тяжелой одышке, низкой переносимости физических нагрузок, легочной гипертензией, частота выделения полиморфного варианта D/D составляла 14,7 %, что превышала таковую у пациентов с легким течением заболеваний.

Относительный риск (ОР) развития ИМ для лиц с DD генотипом в общей выборке больных составил 1,34, а в группе лиц с низким числом средовых факторов риска заболевания – 3,2 результатам работы, выполненной в рамках программы ECTIM (Etude Cas Temoinde Infarctusdu Myocarde), риск ИМ у пациентов с генотипом DD, имеющих родителей, перенесших ИМ, увеличен в 3 раза по сравнению с таковым у пациентов, у родителей которых не было ИМ.

Исследование значимости различий по частоте встречаемости различных генотипов полиморфного локуса Ins/Del I/D (rs4646994) гена ACE (ангиотензин-превращающего фермента) позволило зафиксировать наибольшею взаимосвязь по полиморфному варианту D/D у больных АГ и фенотипом коморбидного течения ХОБЛ и АГ (табл. 6.6.2).

Таблица 6.6.2 – Значимость различий по частоте встречаемости различных генотипов полиморфного локуса Ins/Del I/D (rs4646994) гена ACE (ангиотензин‑превращающего фермента) у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании АГ

Частота встречаемости генотипа	Больные				Контрольная группа	
	ХОБЛ – АГ		АГ – ХОБЛ + АГ		АГ – Контрольная группа	
	p	χ^2	p	χ^2	p	χ^2
I/I	0,004	6,237	0,017	5,568	0,002	7,238
I/D	0,025	5,169	0,032	3,992	0,005	6,553
D/D	0,003	5,881	0,009	6,448	0,007	8,161
Примечание: **различия достоверны между группами ^{p1} – АГ ^{p2} – ХОБЛ, ^{p3} – АГ + ХОБЛ, ^{p4} – контроль, $p < 0,01$, $p < 0,05$.						

При сравнительном изучении частоты вариантов СПАД у различных генотипов полиморфного локуса Ins/Del I/D (rs4646994) гена ACE (ангиотензин-превращающего фермента) у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ было выявлено следующее (табл. 6.6.3). Вариант СПАД «dippers» наиболее часто обнаруживался у осмотренных с полиморфным вариантом I/I, свойственным людям с нормальным АД – 63,2 %. Существенно меньшим, при данном полиморфизме, оказалось пациентов с негативными вариантами СПАД «non-dippers» и «night-pickers» – 13,8 и 2,6 % соответственно.

Таблица 6.6.3 – Частота вариантов СПАД у различных генотипов полиморфного локуса Ins/Del I/D (rs4646994) гена ангиотензин-превращающего фермента у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ

Варианты СПАД	Генотипы					
	I/I		I/D		D/D	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
«dippers» (n = 46)	29	63,2	12	38,6	5	18,2
«non-dippers» (n = 61)	7	7,4	29	47,4	28	45,5
«over-dippers» (n = 56)	1	13,8	1	13,8	3	30,3
«night-pickers» (n = 22)	7	2,6	3	1,8	12	6,1
Примечание: **различия достоверны между генотипами ^{p5} – I/I, ^{p6}– I/ D, ^{p7} – D/D, $p < 0,01$, $p < 0,05$.						

В то же время, неблагопритный вариант полиморфизма D/D, напротив, регистрировался в половине случаев (45,5 %) у больных с СПАД – «non-dippers», что превышало показатели для того же варианта полиморфного локуса Ins/Del I/D (rs4646994) гена ACE при СПАД «dippers» в 2,5 раза ($p < 0,05$).

Исследование значимости различий по частоте встречаемости различных вариантов СПАД и генотипов полиморфного локуса Ins/Del I/D (rs4646994) гена

ACE позволило зафиксировать наибольшую взаимосвязь по полиморфному варианту D/D у больных с АГ и фенотипом коморбидного варианта ХОБЛ и АГ по СПАД «non-dippers» (табл. 6.6.4). При этом у пациентов с выделенным субфенотипом, проявляющимся частыми обострениями, при тяжелой одышке, низкой переносимости физических нагрузок, значительной легочной гипертензией, при СПАД «non-dippers» частота выделения полиморфного варианта D/D оказалась наиболее значимой.

Подтверждением вышесказанного являются результаты исследования, обнаружившего особенности в состоянии показателей АПФ, окислительного метаболизма липидов, маркеров ишемии и ремоделирования миокарда при различных генотипах полиморфного локуса Ins/Del I/D (rs4646994) гена ACE у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ (табл. 6.6.5).

Таблица 6.6.4 – Значимость различий по частоте встречаемости различных вариантов СПАД и генотипов полиморфного локуса Ins/Del I/D (rs4646994) гена ангиотензин-превращающего фермента у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ

Частота встречаемости генотипа в сочетании с вариантом СПАД	Больные			
	ХОБЛ – АГ		АГ – ХОБЛ + АГ	
	p	χ^2	p	χ^2
I/I «dippers»	0,001	6,647	0,004	9,456
I/D «dippers»	0,012	4,876	0,005	6,457
D/D «dippers»	0,027	7,879	0,008	10,349
I/I «non-dippers»	0,006	6,234	0,012	7,123
I/D «non-dippers»	0,007	4,779	0,006	6,883
D/D «non-dippers»	0,015	7,996	0,002	9,327
Примечание: *различия достоверны между группами ^{p1}—АГ ^{p2} —ХОБЛ, ^{p3} — АГ + ХОБЛ, $p < 0,01$, $p < 0,05$;**различия достоверны между генотипами ^{p5} — I/I, ^{p6}— I/D, ^{p7} — D/D, $p < 0,01$, $p < 0,05$.				

Так, у пациентов с неблагоприятным полиморфизмом D/D показатели активности АПФ оказались в 2,3 раза выше, чем при позитивном полиморфизме I/I : (68,6±10,9) ед/АСЕ по сравнению с (29,4 ± 4,9) ед/АСЕ ($p < 0,01$). Противоположная направленность касалась ингибитора ангиотензин-превращающего фермента N-ацетил Ser-Asp-Lys-Pro, величина которого при наличии полиморфизма D/D была в 1,7 раза ниже, чем при I/I и равнялась (1,62 ± 0,5) нмоль/л по сравнению с (2,76 ± 0,5) нмоль/л ($p < 0,01$) Изучение частоты генотипов полиморфного локуса M235T гена AGT (ангиотензиногена) у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ показало следующее (табл. 6.6.6): частота выявления аллелей М/М у больных ХОБЛ составляла 39,2 %, тогда как аллели Т/М, ассоциированные с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, имели тенденцию к увеличению – до 46,1 %, а наиболее негативный вариант Т/Т – всего лишь в 14,7 %, что приближалось к показателям контрольной группы.

Таблица 6.6.5 – Характеристика показателей АПФ, окислительного метаболизма липидов, маркеров ишемии и ремоделирования миокарда при различных генотипах полиморфного локуса Ins/Del I/D (rs4646994) гена ACE у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ (n = 135)

Показатели	Генотипы			I/I — D/D	
	I/I	I/D	D/D	p	χ^2
Активность ангиотензин превращающего фермента, Ед./АСЕ	29,4 ±4,9	42,7 ± 8,5	68,6 ± 10,9	0,001	16,345
Ингибитор ангиотензин-превращающего фермента N-ацетил Ser-Asp-Lys-Pro, нмоль/л	2,76 ± 0,5	2,05 ± 0,6	1,62 ± 0,5	0,002	13,378
Показатели окислительного метаболизма липидов					
ЛПНП-ХС, ммоль\л	3,25 ± 01	3,51 ± 0,3	3,92 ± 0,2	0,032	7,649
ЛПОНП-ХС, ммоль\л	0,57 ± 0,06	0,69 ± 0,05	0,96 ± 0,04	0,016	8,854
MDA – окисленные ЛПНП (MDA-ox LDL), мкг/мл	1,8 ± 0,19	2,2 ± 0,28	2,7 ± 0,32	0,008	7,389

Показатели	Генотипы			I/I — D/D	
	I/I	I/D	D/D	p	χ^2
Миелопероксидаза, нг\мл	1,46 ± 0,4	1,94 ± 0,5	2,5 ± 0,3	0,003	10,491
Матриксная металлопротеиназа-9 (ММР-9), нг\мл	0,15 ± 0,05	0,27 ± 0,04	0,39 ± 0,03	0,004	9,431
Сосудистая молекула адгезии, sVCAM-1, нг/мл	13,1 ± 2,7	16,5 ± 2,3	19,6 ± 2,9	0,007	6,396
Бимаркеры ишемии, дисфункции и ремоделирования миокарда					
Свободные жирные кислоты (СЖК), ммоль/л	0,36 ± 0,8	0,57 ± 0,8	0,83 ± 0,6	0,006	6,883
Натрийуретический пептид NTproBNP,нг / мл	0,075 ± 0,03	0,096 ± 0,05	0,119 ± 0,03	0,002	9,327
Примечание: **различия достоверны между генотипами ^{p5} – I\I, ^{p6}– I\ D, ^{p7} – D\D, p < 0,01, p < 0,05.					

При обследовании пациентов с АГ выявлялась менее позитивная ситуация: аллели М/М и Т/М, наблюдаемые чаще у здоровых лиц, были отмечены у 35,6% и 21,2% осмотренных соответственно, что приближалось к контрольным цифрам, тогда как полиморфный вариант Т/Т, напротив, выявлялся чаще в 1,4 раза (p < 0,01) и равнялся 21,2 %.

Таблица 6.6.6 – Частота генотипов полиморфного локуса М235Т гена AGT (ангиотензиногена) у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ

Исследуемые группы	Генотипы					
	Т/Т		Т/М		М/М	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
АГ (n = 117)	33	21,2	51	43,3	35	35,6
ХОБЛ (n = 108)	10	14,7	50	46,1	48	39,2
ХОБЛ + АГ (n = 135)	39	28,1	60	44,5	35	26,6
Контрольная группа (n = 99)	17	13,3	43	43,3	39	40,0
Примечание: **различия достоверны между группами ^{p1} – АГ ^{p2} – ХОБЛ, ^{p3} – ХОБЛ+АГ, ^{p4} – контроль, p <0,01, p < 0,05.						

Прогностически неблагоприятная ситуация была обнаружена у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ: аллели М/М, выявляемые у здоровых людей, были отмечены лишь у 26,6% обследованных, тогда как полиморфный вариант Т/Т – был выявлен в 28,1 % случаев, что превышало показатели в группах контроля и изолированной АГ в 2,1 и 1,2 раза соответственно ($p < 0,05$). Обращало на себя внимание то, что у пациентов с выделенным субфенотипом, проявляющимся частыми обострениями, при тяжелой одышке, низкой переносимости физических нагрузок, значительной легочной гипертензией частота выделения полиморфного варианта Т/Т составляла 16,3 %, что ассоциировалось с большим сосудистым риском.

Исследование значимости различий по частоте встречаемости различных генотипов полиморфного локуса М235Т (rs699) гена AGT (ангиотензиногена) указывало на то, что наиболее тесная взаимосвязь обнаруживается по полиморфному варианту Т/Т у больных АГ и с фенотипом коморбидного течения ХОБЛ и АГ (табл. 6.6.7).

Результаты изучения показателей ангиотензина в плазме крови больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ при различных генотипах полиморфного локуса М235Т(rs699) гена AGT (ангиотензиногена) представлены в таблице 6.6.8.

Таблица 6.6.7 – Значимость различий по частоте встречаемости различных генотипов полиморфного локуса М235Т(rs699) гена AGT (ангиотензиногена) у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ

Частота встречаемости генотипа	Больные				Контрольная группа	
	АГ – ХОБЛ		АГ – ХОБЛ + АГ		АГ – Контрольная группа	
	p	χ^2	p	χ^2	p	χ^2
Т/Т	0,002	6,651	0,001	8,471	0,003	5,774
Т/М	0,007	3,435	0,024	3,248	0,002	3,976
М/М	0,014	7,662	0,018	4,573	0,001	7,324

Примечание: **различия достоверны между группами $^{p1-}$АГ ^{p2}–ХОБЛ, ^{p3} – АГ + ХОБЛ, $^{p4-}$ условно здоровые лица, $p < 0,01$, $p < 0,05$.

Таблица 6.6.8 – Характеристика показателей ангиотензина в плазме крови больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ при различных генотипах полиморфного локуса полиморфного локуса M235T(rs699)гена AGT (ангиотензиногена)

Показатели	Генотипы			Т/Т — М/М	
	Т/Т	Т/М	М/М	p	χ^2
Ангиотензин I пг/мл	52,2 ± 6,9	42,8 ± 9,2	35,3 ± 7,8	0,002	19,524
Ангиотензин II, пг/мл	19,6 ± 2,4	12,7 ± 2,9	10,2 ± 3,2	0,001	21,176
Оксид азота (NO), мкмоль/л	3,5 ± 1,9	5,7 ± 2,5	7,8 ± 2,3	0,002	17,321
Кардиотрофин-1 (СТ-1), пг/мл	234,7 ± 27,9	165,4 ± 19,8	89,3 ±12,6	0,003	23,164
Салусин-α, нг/мл	0,21 ± 0,07	0,34 ± 0,06	0,46 ± 0,05	0,001	22,368
Примечание: **различия достоверны между генотипами ^{p5} – Т/Т, ^{p6} – Т/М, ^{p7} – М/М, $p < 0,01$, $p < 0,05$.					

Так, у пациентов с неблагоприятным полиморфизмом Т/Т показатели содержания в крови ангиотензина I и II оказались выше в 1,5 и 1,9 раза соответственно, чем при положительном полиморфизме М/М : (52,2 ± 6,9 и 19,6 ± 2,4) пг/мл по сравнению с (35,3± 7,8 и 10,2± 3,2) пг/мл ($p < 0,05$). Противоположная направленность касалась оксида азота, величина которого при наличии полиморфизма Т/Т оказалась в 2,2 раза ниже, чем при М/М и равнялась (3,5 ± 1,9) нмоль/л по сравнению с (7,8 ± 2,3) нмоль/л ($p < 0,01$).

Следует отметить, что худшие изменения выявлялись у пациентов с выделенным субфенотипом, проявляющимся частыми обострениями, при тяжелой одышке, низкой переносимости физических нагрузок, легочной гипертензией.

Частота полиморфного локуса Arg389 Gly гена бета-1-адренергического рецептора ADRB1 в общей популяции составляет от (24 до 34) %, у больных АГ от (45 до 65) %, для изучения ситуации в группах выбранных пациентов было проведено исследование, результаты которого представлены в таблице 6.6.9.

Таблица 6.6.9 – Частота встречаемости полиморфного локуса Arg389Gly гена β-1-адренергического рецептора ADRB1 у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ

Группа больных	Генотипы					
	Arg / Arg		Arg /Gly		Gly / Gly	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
АГ (n = 117)	55	48,1 p1 ___ p2 p1 ___ p3 p1 ___ p4	53	45,2 p1 ___ p2 p1 ___ p3 p1 ___ p4	9	6,8 p1 ___ p2 p1 ___ p3 p1 ___ p4
ХОБЛ (n = 108)	39	40,2	55	51,2	14	7,8
ХОБЛ + АГ (n = 135)	93	68,8 p3 ___ p1 p3 ___ p2 p3 ___ p4	33	26,1 p3 ___ p1 p3 ___ p2 p3 ___ p4	9	4,9 p3 ___ p1 p3 ___ p2 p3 ___ p4
Контрольная группа (n = 99)	31	36,6	52	52,8	16	8,2
Примечание: **различия достоверны между группами ^{p1} – АГ ^{p2} – ХОБЛ, ^{p3} – ХОБЛ + АГ, ^{p4} – контроль, $p < 0,01$, $p < 0,05$.						

Так, частота выявления аллелей Gly/Gly у больных ХОБЛ составляла 7,8 %, тогда как аллели Arg / Gly, ассоциированные с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний имели тенденцию к увеличению – до 51,2 %, а наиболее негативный вариант Arg/Arg – в 40,2 %, что приближалось к показателям контрольной группы.

При обследовании пациентов с АГ выявлялась менее позитивная динамика: аллели Gly/Gly и Arg/Gly, наблюдаемые чаще у здоровых лиц, были отмечены у (6,8 и 45,2) % осмотренных соответственно, что приближалось к контрольным цифрам, тогда как полиморфный вариант Arg/Arg выявлялся чаще, чем в контроле, в 1,3 раза ($p < 0,01$) и равнялся 48,1 %.

Наиболее негативная ситуация по степени возможного кардиоваскулярного риска была отмечена у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ: аллели Gly/Gly, выявляемые у здоровых людей, были отмечены лишь у 4,9 % обследованных, тогда как полиморфный вариант Arg/Arg был

выявлен в 68,8 % случаев, что превышало показатели в группах контроля и изолированной АГ в 1,9 и 1,4 раза соответственно ($p < 0,05$). При этом у пациентов с выделенным субфенотипом, проявляющимся частыми обострениями, при тяжелой одышке, низкой переносимости физических нагрузок, легочной гипертензией, частота выделения полиморфного варианта Arg/Arg оказалась наибольшей и составляла 42,6 %.

Исследование различий по частоте встречаемости различных генотипов полиморфного локуса Arg389Gly гена ADRB1 позволило зафиксировать наиболее тесную взаимозависимость по полиморфному варианту Arg/Arg у больных АГ и фенотипом коморбидного течения ХОБЛ и АГ (табл. 6.6.10).

Таблица 6.6.10 – Значимость различий по частоте встречаемости различных генотипов полиморфного локуса Arg389Gly гена ADRB1 у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ

Частота встречаемости генотипа	Больные				Контроль	
	АГ – ХОБЛ		АГ – ХОБЛ + АГ		АГ – Контроль	
	p	χ^2	p	χ^2	p	χ^2
Arg/Arg	0,005	9,465	0,002	21,583	0,006	15,736
Arg/Gly	0,003	6,198	0,007	24,039	0,004	13,263
Gly/Gly	0,031	4,215	0,018	12,096	0,042	11,307

Примечание: **различия достоверны между группами ^{p1} – АГ ^{p2} – ХОБЛ, ^{p3} – ХОБЛ + АГ, ^{p4} – контроль, $p < 0,01$, $p < 0,05$.

Анализ показателей гемодинамики у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ различных генотипов полиморфного локуса Arg389Gly гена β-1-адренергического рецептора ADRB1 выявил наиболее высокие значения (ЧСС, САД и ДАД) у носителей генотипа Arg/Arg по сравнению с больными, имеющими генотипы Arg/Gly и Gly/Gly. Так, показатели ЧСС у Arg/Arg были выше (85,9 ± 11,2 против 70,9 ± 9,2 уд. мин., $p = 0,005$, $X^2 = 6,537$) по сравнению с больными генотипов Arg/Gly и Gly/Gly (табл. 6.6.11).

Таблица 6.6.11 – Показатели гемодинамики у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ различных генотипов полиморфного локуса Arg389Gl у гена ADRB1

Показатели	Генотипы			
	Arg/Arg	Arg/Gly + Gly/Gly	Значимость различий	
	Больные ХОБЛ в сочетании с АГ		Arg/Arg	Arg/Gly
	n = 93	n = 42	p	χ^2
ЧСС	85,9 ± 11,2	70,9 ± 9,2	0,005	6,537
САД, мм рт. ст.	152,6 ± 9,8	143,1 ± 7,8*	0,006	5,328
ДАД, мм рт. ст.	105,6 ± 8,9*	104,5 ± 8,6*	0,039	2,786
Среднее гемодинамическое давление, мм рт. ст.	112,3 ± 7,5*	112,3 ± 4,6*	0,043	1,214
Примечание: **различия достоверны между генотипами ^{p5} – Arg/Arg, ^{p6} – Arg/Gly, $p < 0,01$, $p < 0,05$.				

Результаты исследования значимости различий по морфометрическим показателям левого желудочка генотипа Arg/Arg полиморфного локуса Arg389Gly гена ADRB1 у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ свидетельствовали о преобладании показателей гипертрофии левого желудочка у лиц с генотипом Arg/Arg относительно носителей генотипа Arg/Gly полиморфного локуса Arg389Gly гена ADRB1 (табл. 6.6.12).

При этом наиболее высокие значения были в группе больных с фенотипом коморбидного течения ХОБЛ и АГ, достоверно отличаясь от идентичных показателей больных АГ. Следует отметить, что наиболее значимые изменения регистрировались у пациентов с выделенным субфенотипом, проявляющимся частыми обострениями, при тяжелой одышке, низкой переносимости физических нагрузок, легочной гипертензией.

Таблица 6.6.12 – Значимость различий по морфометрическим показателям левого желудочка генотипа Arg/Arg полиморфного локуса Arg389Gly гена ADRB1 у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ

Показатели	Больные				Контрольная группа	
	АГ – ХОБЛ		АГ – ХОБЛ + АГ		АГ – Контроль	
	p	χ^2	p	χ^2	p	χ^2
ММЛЖ, г	0,007	6,921	0,006	17,542	0,008	11,178
ИММЛЖ, г/м^2	0,004	7,497	0,016	20,367	0,005	8,964
ТМЖП, см	0,006	7,356	0,018	12,572	0,002	7,912
ТЗСЛЖ, см	0,021	4,861	0,002	9,642	0,023	6,769
Примечание: различия достоверны между группами ^{p1} – АГ ^{p2} – ХОБЛ, ^{p3} – АГ + ХОБЛ, ^{p4} – условно здоровые лица, $p < 0,01$, $p < 0,05$.						

При изучении частоты генотипов полиморфного локуса C‑2508T (rs 1024611) гена моноцитарного хемотаксического фактора-1 (MCP-1) у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ было установлено следующее (табл. 6.6.13): частота выявления аллелей C/C у больных ХОБЛ составляла 6,8 %, тогда как аллели T/C, ассоциированные с повышенным риском атеросклеротических процессов, имели тенденцию к увеличению – до 42,2 %, а наиболее негативный вариант T/T – в 50,9 %. В группе пациентов с АГ выявлялась менее позитивная динамика: аллели C/C и T/C, наблюдаемые чаще у здоровых лиц, были отмечены у 7,8 и 40,4 % осмотренных соответственно, что приближалось к контрольным цифрам, тогда как полиморфный вариант T/T выявлялся чаще, чем в контроле, в 1,1 раза ($p > 0,05$) и равнялся 50,9 %.

Наиболее высокий прогноз развития сосудистых осложнений был зафиксирован у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ: аллели C/C, выявляемые у здоровых людей, были отмечены лишь у 5,5 % обследованных, тогда как полиморфный вариант T/T был выявлен в 53,9 % случаев, что превышало показатели в группах контроля в 1,2 раза ($p < 0,05$).

При этом у пациентов с выделенным субфенотипом, проявляющимся частыми обострениями, при тяжелой одышке, низкой переносимости физических нагрузок, легочной гипертензии, частота выделения полиморфного варианта Т/Т составляла 29,7%, превышая аналогичные показатели у пациентов с более легким течением заболеваний.

Таблица 6.6.13 – Частота генотипов полиморфного локуса С-2508Т (rs 1024611) гена Моноцитарного хемотаксического фактора-1 (МСР-1) у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ

Исследуемые группы	Генотипы					
	С/ С		Т/С		Т/Т	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
АГ (n = 117)	17	7,8	41	40,4	59	50,9
ХОБЛ(n = 108)	12	6,8	40	42,2	55	50,9
ХОБЛ + АГ (n = 135)	9	5,5	53	39,8	73	53,9
Контрольная группа (n = 99)	10	10	43	43,3	46	46,7
Примечание: **различия достоверны между группами ^{p1} – АГ ^{p2} –ХОБЛ, ^{p3} – АГ + ХОБЛ, ^{p4} – условно здоровые лица, $p < 0,01$, $p < 0,05$.						

Результаты изучения показателей моноцитарно-макрофагальной активности крови при различных генотипах полиморфизма С-2508Т гена МСР-1 у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ представлены в табл. 6.6.14.

Таблица 6.6.14 – Показатели моноцитарно-макрофагальной активности крови при различных генотипах полиморфизма С-2508Т гена МСР-1 у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ

Показатели	Генотипы		
	С/С	Т/С	Т/Т
	n = 9	n = 53	n = 73
(МСР-1), пг/мл	132,4 ± 12,5	157,4 ± 10,9	179,1 ± 15,8
Хемокин RANTES, пг/мл	42,4 ± 6,1	68,3 ± 10,2	89,5 ± 12,3
Фактор,ингибирующий миграцию макрофагов (MIF), нг/мл	29,4 ± 5,9	39,7 ± 5,7	51,8 ± 6,9
Фактор стволовых клеток (SCF), пг/мл	41,5 ± 7,8	49,7 ± 8,3	63,8 ± 9,36
Белок, стимулирующий макрофаги (MSP), пг/мл	31,8 ± 7,5	36,5 ± 5,6	48,7 ± 8,1
Макрофагальный белок воспаления 1α (MIP-1α), пг/мл	37,9 ± 3,1	45,7 ± 3,3	56,4 ± 3,8
Примечание: **различия достоверны между генотипами ^{p5} – С/С, ^{p6} – С/Т, ^{p7} – Т/Т, $p < 0,01$, $p < 0,05$.			

Наиболее значимые сдвиги в уровне изучаемых показателей были отмечены у лиц с полиморфным генотипом Т/Т, в первую очередь-моноцитарного хемотаксического белка 1 и хемокина RANTES (экспрессируемого и секретируемого нормальными Т-клетками при активации), однако, не ограничивается лишь реакциями хемотаксиса. У пациентов с выделенным субфенотипом, проявляющимся частыми обострениями при тяжелой одышке, низкой переносимости физических нагрузок, легочной гипертензии, изменения носили наиболее значимый характер.

Результаты исследования частоты генотипов полиморфного локуса G-308A (rs1800629) гена фактора некроза опухолей (ФНО-α) у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ изложены в таблице 6.6.15.

Таблица 6.6.15 – Частота генотипов полиморфного локуса G-308A (rs1800629) гена ФНО-α у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ

Исследуемые группы	Генотипы					
	G/ G		G/A		A/A	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
АГ (n = 117)	69	59	42	39	6	2
ХОБЛ(n = 108)	61	57	38	40,5	9	2,5
ХОБЛ + АГ (n = 135)	73	54	57	42	5	4
Контрольная группа (n = 99)	64	65	31	33,5	4	1,5
Примечание: **различия достоверны между группами ^{p1} – АГ ^{p2} – ХОБЛ, ^{p3} – ХОБЛ +АГ, ^{p4} – контроль, $p < 0,01$, $p < 0,05$.						

Установлена связь полиморфизма – 308G/A гена TNF с активностью протеиназ, протеиназных ингибиторов и уровнем ФНО-α у больных ХОБЛ : аллель А в гомо- и гетерозиготном состоянии ассоциируется с более низкими средними показателями активности протеаз в период обострения ХОБЛ.

При изучении показателей активности ФНО-α, протеиназ и протеиназных ингибиторов при различных генотипах полиморфизма G-308A (rs1800629) гена фактора некроза опухолей у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ было обнаружено увеличение концентрации ФНО-α и эластазы лейкоцитов у пациентов с полиморфным генотипом A/A, тогда как уровни инсулина оказались наибольшими при аллелях G/G (табл. 6.6.16). При этом у пациентов с выделенным субфенотипом, проявляющимся частыми обострениями при тяжелой одышке, низкой переносимости физических нагрузок, значительной легочной гипертензии, изменения изучаемых показателей носили наиболее выраженный характер.

Таблица 6.6.16 – Показатели активности ФНО-α, протеиназ и протеиназных ингибиторов при различных генотипах полиморфизма G-308A (rs1800629) гена ФНО-α у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ

Показатели	Генотипы		
	G/G	G/A	A/A
	n = 73	n = 57	n = 5
α-ФНО, пкг/мл	16,7 ±3,2	21,7 ± 2,8	28,9 ± 3,1
Эластаза лейкоцитов, нг/мл	42,1 ± 4,8	63,2 ± 7,4	79,7 ± 5,6
Секреторный ингибитор протеиназы лейкоцитов (SLPI), пг\мл	83,4 ± 9,6	59,5 ± 7,2	42,8 ± 6,7

Результаты изучения частоты генотипов полиморфного локуса – 765 G/C гена COX2 – циклооксигеназы у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ представлены в таблице 6.6.17.

Таблица 6.6.17 – Частота генотипов полиморфного локуса –765 G/C гена COX2 – циклооксигеназы у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ

Исследуемые группы	Генотипы					
	C/C		G /C		G / G	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
АГ (n = 117)	28	25	77	66	12	9
ХОБЛ(n = 108)	21	22	73	68	12	10
ХОБЛ + АГ (n = 135)	42	31	81	60	12	7
Контрольная группа (n = 99)	15	15	68	69	16	16
Примечание: **различия достоверны между группами ^{p1} – АГ ^{p2} – ХОБЛ, ^{p3} – АГ + ХОБЛ, ^{p4} – условно здоровые лица, $p < 0,01$, $p < 0,05$.						

Так, частота выявления аллелей G/G у больных ХОБЛ составляла 10%, тогда как аллели G/C, ассоциированные с высоким риском сердечно-сосудистых

заболеваний имели повышающую направленность до 69 %, а наиболее негативный вариант С/С равнялся 22 %, что в 1,5 раза превышало показатели контрольной группы. При обследовании пациентов с АГ выявлялась менее позитивная динамика: аллели G/G и G /C, наблюдаемые чаще у здоровых лиц, были отмечены у 9 и 66 % осмотренных соответственно, тогда как полиморфный вариант С/С выявлялся чаще, чем в контроле, в 1,7 раза ($p < 0,01$) и равнялся 25 %.

Наиболее негативная ситуация по степени возможного кардиоваскулярного риска была отмечена у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ: аллели G/G, выявляемые у здоровых людей, были отмечены лишь у 7 % обследованных, тогда как полиморфный вариант С/С был обнаружен в 31 % случаев, что превышало показатели в группах контроля и изолированной АГ в 2,0 и 1,2 раза соответственно ($p < 0,05$).

При этом у пациентов с выделенным субфенотипом, проявляющимся частыми обострениями при тяжелой одышке, низкой переносимости физических нагрузок, легочной гипертензии, частота выделения полиморфного варианта С/С составила 17,3 %, указывая на больший сосудистый риск.

При исследовании показателей медиаторов воспаления и маркеров ремоделирования сосудов при различных генотипах полиморфизма – 765 G/C гена COX2 – циклооксигеназы у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ оказалось, что наиболее высокие значения биомаркеров сосудистого воспаления, дестабилизации атеросклеротической бляшки, сосудистого кальциноза и тромбогенности сосудистой стенки обнаруживаются у больных с полиморфным вариантом С/С (табл. 6.6.18).

Исследование полиморфизма гена Ala 16 Val (rs4880) гена MnSOD (Супероксиддисмутазы) у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ показало следующее (табл. 6.6.19) : частота выявления аллелей С/С у больных ХОБЛ составляла 29,8 %, тогда как аллели С/Т имели повышающую направленность до 50 %, а наиболее негативный вариант Т/Т, ассоциированный с высоким риском развития оксидативного стресса, равнялся 27,4 %, что в 1,6 раза превышало показатели контрольной группы.

Таблица 6.6.18 – Показатели медиаторов воспалениями маркеров ремоделирования сосудов при различных генотипах полиморфизма – 765 G/C гена COX2 – циклооксигеназы у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ

Показатели	Генотипы		
	C/C	G /C	G / G
	n = 42	n = 81	n = 12
Показатели биомаркеров воспаления и бронхоконстрикции			
11β-простагландин F2α (в образцах мочи), пг/мл	20,7 ± 3,6	14,8 ± 3,2	9,8 ± 3,7
Показатели биомаркеров сосудистого воспаления			
Пентраксин-3 (PTX3), нг/мл	224,6 ± 37,5	189,4 ± 31,3	139,2 ± 25,1
Показатели биомаркеров дестабилизации атеросклеротической бляшки			
Матриксная металлопротеиназа 1 (MMP1), пг/мл	296,7 ± 36,4	241,8 ± 31,6	174,3 ± 25,1
Матриксная металлопротеиназа 2 (MMP 2), нг/мл	0,92 ± 0,02	0,69 ± 0,03	0,34 ± 0,05
Матриксная металлопротеиназа 9 (MMP 9), нг/мл	0,24 ± 0 ,03	0,17 ± 0,04	0,12 ± 0,03
Показатели биомаркеров сосудистого кальциноза			
Остеопонтин, нг/мл	1,13 ± 0,1	0,89 ± 0,2	0,61 ± 0,3
Матриксный Gla протеин (MGP), нг/мл	6,38 ± 1,8	4,51 ± 1,9	2,87 ± 2,1
Показатели биомаркеров тромбогенности сосудистой стенки			
Тканевой фактор (TF), пг/мл	30,2 ± 4,7	21,8 ± 3,9	14,1 ± 2,6

Таблица 6.6.19 – Частота встречаемости генотипов полиморфизма Ala 16 Val (rs4880) гена MnSOD (Супероксиддисмутазы) у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ

Исследуемые группы	Генотипы					
	C/C		C/T		T/T	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
АГ (n = 117)	31	29,8	58	50	27	22,1
ХОБЛ (n = 108)	23	21,6	53	49	28	27,4
ХОБЛ + АГ (n = 135)	20	14,8	70	52,3	45	32,0
Контрольная группа (n = 99)	30	33,3	50	50	19	16,7
Примечание: **различия достоверны между группами ^{p1} – АГ ^{p2} – ХОБЛ, ^{p3} – ХОБЛ + АГ, ^{p4} – контроль, $p < 0,01$, $p < 0,05$.						

При обследовании пациентов с АГ выявлялась менее позитивная динамика: аллели C/C и C/T, наблюдаемые чаще у здоровых лиц, были отмечены у 21,6 % и 49 % осмотренных соответственно, тогда как полиморфный вариант T/T выявлялся чаще, чем в контроле, в 1,6 раза ($p < 0,01$) и равнялся 27,4 %.

Наиболее негативная ситуация по степени возможного риска оксидативных процессов была отмечена у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ: аллели C/C, выявляемые у здоровых людей, были зафиксированы лишь у 14,8 % обследованных, тогда как полиморфный вариант T/T был обнаружен в 32 % случаев, что превышало показатели в группах контроля и изолированной АГ в 1,9 и 1,2 раза соответственно ($p < 0,05$).

Следует отметить, что у пациентов с выделенным субфенотипом, проявляющимся частыми обострениями при тяжелой одышке, низкой переносимости физических нагрузок, легочной гипертензии, частота выделения полиморфного варианта T/T равнялась 17,2 %, превышая аналогичные показатели в подгруппе с более легким течением сочетанных заболеваний.

Исследование различий по частоте встречаемости различных генотипов полиморфизма Ala 16 Val (rs4880) гена MnSOD (Супероксиддисмутазы) позволило зафиксировать наибольшею взаимосвязь по полиморфному варианту Т/Т у больных АГ и с фенотипом коморбидного течения ХОБЛ и АГ (табл. 6.6.20).

Таблица 6.6.20 – Значимость различий по частоте встречаемости различных генотипов полиморфизма Ala 16 Val (rs4880) гена MnSOD (Супероксиддисмутазы) у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ

Частота встречаемости генотипа	Больные				контроль	
	АГ– ХОБЛ		АГ– ХОБЛ +АГ		АГ – Контроль	
	p	χ^2	p	χ^2	p	χ^2
C/C	0,003	7,218	0,009	8,113	0,004	8,213
C/T	0,006	5,396	0,003	6,291	0,026	7,142
T/T	0,001	8,331	0,028	9,457	0,003	8,547
Примечание: **различия достоверны между группами $^{p1-}$ АГ ^{p2} – ХОБЛ, ^{p3} – ХОБЛ + АГ, $^{p4-}$ контроль, $p < 0,01$, $p < 0,05$.						

При изучении показателей оксидантно-антиоксидантной систем в сыворотке и плазме крови при различных генотипах полиморфизма Ala 16 Val (rs4880) гена MnSOD (Супероксиддисмутазы) у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ оказалось, что наиболее значимые изменения, характерные для оксидативного стресса (сниженные параметры общего антиоксидантного статуса, концентрации свободных радикалов, перекисей липидов, продуктов окисления белков), были обнаружены у больных с полиморфным генотипом Т/Т (табл. 6.6.21).

Таблица 6.6.21 – Характеристика показателей оксидантно-антиоксидантной систем в сыворотке и плазме крови при различных генотипах полиморфизма Ala 16 Val (rs4880) гена MnSOD (Супероксиддисмутазы) у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ

Показатели	Генотипы			T/T — C/T	
	C/C n = 20	C/T n = 70	T/T n = 45	p	χ^2
Супероксиддисмутаза (Cu/ZnSOD), нг\мл	1,12 ±0,02	0,46 ± 0,04	0,28 ± 0,06	0,001	25,567
Общий антиоксидантный статус сыворотки (ОАС), ммоль/л	1,61 ± 0,1	1,42 ± 0,2	1,29 ± 0,9	0,005	23,985
Концентрациясвободных радикалов, единиц FORT (Ед.\FORT)	172,3 ± 17,8	229,6 ± 23,7	279 ± 29,8	0,002	21,473
Перекиси липидов (Oxystat), мкмоль/л	162,4 ± 29,5	246,3 ± 27,9	268,6 ± 25,4	0,007	10,365
Продукты окисления белков (АОРР), мкмоль/л	24,7 ± 5,8	39,6 ± 6,3	51,4 ± 5,2	0,001	14,231
Показатели биомаркеров тяжести оксидативного стресса					
8-изопростан, пг/мл	13,9 ± 3,6	18,4 ± 6,1	32,6 ± 9,8	0,002	21,462
8-гидрокси-2-дезоксигуанозин (8-OHdG), пг/мл	0,89 ± 0,32	1,21 ± 0,14	1,39 ± 0,21	0,005	18,547
Маркеры ишемии миокарда и эндотелиальной дисфункции					
Свободные жирные кислоты (СЖК), ммоль/л	0,31 ± 0,9	0,47 ± 0,3	0,74 ± 0,5	0,002	6,512
Сосудистая молекула адгезии, sVCAM-1, нг/мл	11,6 ± 2,5	13,4 ± 2,8	17,2 ± 2,7	0,005	5,789
Примечание: **различия достоверны между генотипами ^{p5} – C/C, ^{p6} – C/T, ^{p7} – T/T, p < 0,01, p < 0,05.					

Обращал на себя внимание тот факт, что наибольшие изменения были зафиксированы у пациентов с выделенным субфенотипом, проявляющимся частыми обострениями при тяжелой одышке, низкой переносимости физических нагрузок, легочной гипертензии.

РЕЗЮМЕ

Молекулярный эндотип ХОБЛ в сочетании с АГ представляет собой наибольшее из всех исследуемых групп повышение концентраций компонентов РААС, маркеров оксидативного стресса концентрации свободных радикалов, перекисей липидов, продуктов окисления белков, 8-изо-PGF2α, 8 OHdG, провоспалительных цитокинов ФНО α, хемоаттрактантов MCP 1 и RANTES, белков острой фазы пентраксина 3 и фибриногена, цитокина завершающей фазы воспаления FGF 2, фактора гипертрофии кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток кардиотрофина 1, протеиназ MMP 2 и MMP 1, нейтрофильной эластазы; наименьшие концентрации вазодилататора оксида азота, протектора против гипертрофии кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток салусина α, антипротеазы SLPI.

Также молекулярный эндотип ХОБЛ в сочетании с АГ характеризуется меньшей, чем при ХОБЛ, но большей, чем при АГ концентрацией MMP 9, меньшим, чем при АГ без коморбидности, повышением концентрации АПФ, сопоставимыми с АГ без коморбидности снижением вазодилататора 6-кето-простагландина F1α и повышением фактора, ингибируемого АПФ, сопоставимым с ХОБЛ без коморбидности снижением общего антиоксидантного статуса сыворотки, концентрации Cu/ZnSOD, повышением концентрации миелопероксидазы, провоспалительных цитокинов IL1 β, MIF, хемоаттрактанта MIP 1β, ростового фактора MSP. Прогностически значимые факторы: компонент РААС ангиотензин 2, профиброзный цитокин FGF 2 и компонент системы протеазы/антипротеазы MMP 9.

Молекулярный эндотип ХОБЛ в сочетании с АГ с тяжелой ЛГ отличался максимальными концентрациями вазоконстрикторов уротензина, ангиотензина 1 и ангиотензина 2, маркера оксидативного стресса с повреждением мембран 8-изо-PGF2α, макрофагальных хемоаттрактантов MCP 1 и RANTES, провоспалительного цитокина MIP-1 β, острофазового белка фибриногена, минимальными концентрациями вазодилататора оксида азота, фактора, ингибируемого АПФ и фактора, ингибирующего гипертрофию кардиомиоцитов и

гладкомышечных клеток салусина α.

Молекулярный эндотип ХОБЛ с частыми обострениями в сочетании с АГ характеризуется высокими концентрациями провоспалительных, вазоконстрикторных, прокоагулянтных, профиброзных факторов, маркеров высокой активности окислительных реакцией, таких как тромбоксан В2, sVCAM, свободные радикалы, 8-изо-PGF2α, ФНОα, MCP 1, MIP-1 β**,** FGF 2, кардиотрофин 1 пентраксин 3, фибриноген и низкие концентрации вазодилататора оксида азота и фактора, блокирующего гипертрофию салусина α.

Молекулярный эндотип ХОБЛ с редкими обострениями в сочетании с АГ отличается высокими концентрациями ангиотензина 2 и низкими концентрациями фактора, ингибируемого АПФ, а также наименьшим снижением концентрации фермента антиоксидантной защиты Cu/ZnSOD.

Однонаправленные изменения касались выявления у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ полиморфных вариантов генов гена ангиотензин-превращающего фермента D/D, который ассоциируется с повышенным риском серечно-сосудистых заболеваний и регистрировался в 45,5% случаев у больных с СПАД – «non-dippers».

Анализ показателей гемодинамики у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ различных генотипов полиморфного локуса Arg389Gly гена β-1-адренергического рецептора ADRB1 свидетельствовал о наиболее высоких значениях (ЧСС, САД и ДАД) у носителей генотипа Arg/Arg по сравнению с больными, имеющими генотипы Arg/Gly и Gly/Gly.

Результаты исследования у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ значимости различий по морфометрическим показателям левого желудочка генотипа Arg/Arg полиморфного локуса Arg389Gly гена ADRB1 свидетельствовали о преобладании показателей гипертрофии левого желудочка у лиц с генотипом Arg/Arg относительно носителей генотипа Arg/Gly полиморфного локуса Arg389 Gly гена ADRB1.

Наиболее неблагоприятные полиморфные варианты генов были обнаружены у пациентов с выделенным субфенотипом ХОБЛ с частыми обострениями в сочетании с АГ.

При изучении частоты генотипов полиморфного локуса C‑2508T (rs 1024611) гена моноцитарного хемотаксического фактора-1 (MCP-1) было установлено, что у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ аллели C/C, выявляемые у здоровых людей, были отмечены лишь у 5,5 % обследованных, тогда как полиморфный вариант T/T был выявлен в 53,9 % случаев, что превышало показатели в группах контроля в 1,2 раза ($p < 0,05$).

Исследование показателей активности α-ФНО, протеиназ и протеиназных ингибиторов при различных генотипах полиморфизма G-308A (rs1800629) гена фактора некроза опухолей у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ, свидетельствовало об увеличении концентрации α-ФНО и эластазы лейкоцитов у пациентов с полиморфным генотипом A/A, тогда как уровни инсулина оказались наибольшими при аллелях G/G.

Результаты изучения частоты генотипов полиморфного локуса –765 G/C гена COX2 – циклооксигеназы указывали на высокий риск сосудистого воспаления у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ: аллели G/G, выявляемые у здоровых людей, были отмечены лишь у 7 % обследованных, тогда как полиморфный вариант C/C был обнаружен в 31 % случаев, что превышало показатели в группах контроля и изолированной АГ в 2,0 и 1,2 раза соответственно ($p < 0,05$).

При изучении показателей про- и антиоксидантных систем в сыворотке и плазме крови при различных генотипах полиморфизма Ala 16 Val (rs4880) гена MnSOD (Супероксиддисмутазы) у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ оказалось, что наиболее значимые изменения, характерные для оксидативного стресса (сниженные параметры общего антиоксидантного статуса, концентрации свободных радикалов, перекисей липидов, продуктов окисления белков), были обнаружены у больных с фенотипом коморбидного течения ХОБЛ и АГ с полиморфным генотипом T/T.

Биомеханизм формирования фенотипа/эндотипа ХОБЛ в сочетании с АГ характеризуется взаимодействием процессов системного воспаления, оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции и гиперактивации РААС. Системное воспаление при этом эндотипе отличается значительной активностью с высоким уровнем в общем кровотоке факторов, стимулирующих пролиферацию и гипертрофию гладкомышечных клеток и фиброз. При фенотипе ХОБЛ в сочетании с биомеханизмом развития тяжелой ЛГ отличается от ЛГ легкой степени и включает несколько взаимодействующих друг с другом патогенетических звеньев, в первую очередь гиперактивацию РААС, эндотелиальную дисфункцию и воспаление, но также и оксидативный стресс (снижение антиоксидантной защиты, дополнительные вазоконстрикторные фактора) и дисбаланс протеиназы/антипротеиназы (дефицит антипротеиназ). Субфенотип ХОБЛ с частыми обострениями в сочетании с АГ характеризуется, прежде всего, наибольшей активностью системного воспаления и взаимосвязанной с воспалением значительной дисфункцией эндотелия и, как следствие, неблагоприятным течением как ХОБЛ, так и АГ.

Выявленные в результате исследования прогностически значимые для определенного фенотипа/эндотипа ХОБЛ молекулярные факторы могут быть предложены в качестве диагностических лабораторных тестов. Для фенотипа ХОБЛ в сочетании с АГ – FGF 2, ангиотензин 2, MMP 9, для ХОБЛ и АГ с тяжелой ЛГ – ангиотензин 2, уротензин, тромбоксан B2, Cu/ZnSOD, для ХОБЛ и АГ с частыми обострениями – фибриноген, RANTES, ФНО-α – расчет по соответствующим уравнениями регрессии.

ГЛАВА 7 ДИАГНОСТИКА И ПРОГНОЗ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПРИ ФЕНОТИПЕ ХОБЛ В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

7.1 Дополнительные критерии диагностики при фенотипе хронической обструктивной болезни легких в сочетании с артериальной гипертензией

На основании проведенного регрессионного межсистемного анализа по интегральной оценке клинических, функциональных, молекулярных предикторов получены дополнительные диагностические критерии, что позволит точнее дифференцировать с диагностических позиций субфенотипы ХОБЛ в сочетании с АГ и улучшить прогноз заболевания.

Так установлено, что факторами, ассоциированными с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ, явились ООЛ/ОЕЛ (бета 0,391), SGRQ (бета 0,148), СДЛА (бета 0,147), САТ (бета 0,118), PaO2 (бета - ,366), АКМ (бета –0,298), число госпитализаций в связи с обострением ХОБЛ в течение года (бета 0,269) (табл. 7.1.1).

В этой связи комбинированный критерий диагноза фенотипа ХОБЛ в сочетании с АГ на основании клинико-функциональных параметров оказался следующим:

ХОБЛ в сочетании с АГ = 4,611+ 0,268 • госпитализации + 0,015 • САТ + 0,005 • SGRQ + 0,037 ООЛ/ОЕЛ –0,038 • АКМ + 0,009 • СДЛА – 0,023 • PaO_2

где госпитализации – число госпитализаций по поводу обострений ХОБЛ в течение года; САТ – результат исследования по шкале оценки ХОБЛ, баллы; SGRQ – результат исследования качества жизни по анкете госпиталя Святого Георгия, баллы; ООЛ/ОЕЛ – отношение остаточного объема легких к общему объему легких; АКМ – активная клеточная масса, %; СДЛА – среднее давление в легочной артерии по результатам допплер эхокардиографии, мм рт. ст.; PaO2 – парциальное напряжение кислорода в артериальной крови, мм рт. ст.

Коэффициенты – показатели качества модели: R = 0,84, R^2 = 0,71, R^2, поправленный на авторешаемость, = 0,70.

При значении решения уравнения, большем 0,373, вероятность фенотипа ХОБЛ и АГ с тяжелой ЛГ составила 95,6 %, площадь под кривой чувствительность специфичность – 0,97 (рис. 7.1.1).

С ХОБЛ при наличии тяжелой легочной гипертензии и в сочетании с АГ были ассоциированы следующие факторы: число госпитализаций в связи с обострением ХОБЛ в течение года (бета –0,307), СДЛА (бета 0,176), PaO_2 (бета ‑262),ТШХ (бета –0,368), SGRQ (бета 0,111), ООЛ/ОЕЛ (бета –0,141) (табл. 7.1.1).

Комбинированный критерий диагноза субфенотипа ХОБЛ и АГ с тяжелой ЛГ на основании клинико-функциональных параметров имел следующий вид:

ХОБЛ с тяжелой ЛГ и в сочетании с АГ = 1,833 – 0,161 • госпитализации + 0,002 • SGRQ – 0,003 • ТШХ – 0,007 • ООЛ/ОЕЛ + 0,006 • СДЛА – 0,009 • PaO_2,

где госпитализации – число госпитализаций по поводу обострений ХОБЛ в течение года;

SGRQ – результат исследования качества жизни по анкете госпиталя Святого Георгия, баллы;

ТШХ – результат теста 6-минутной ходьбы, м;

ООЛ/ОЕЛ – отношение остаточного объема легких к общему объему легких;

СДЛА – среднее давление в легочной артерии по результатам допплер эхокардиографии, мм рт. ст.;

PaO2 – парциальное напряжение кислорода в артериальной крови, мм рт. ст.

Коэффициенты – показатели качества модели: R = 0,76, R^2 = 0,58, R^2, поправленный на авторешаемость, = 0,57.

При значении решения уравнения, большем 0,094, вероятность фенотипа ХОБЛ в сочетании с АГ 83,3 %, площадь под кривой чувствительность специфичность составила 0,84 (рис. 7.1.1).

Таблица 7.1.1 – Результаты множественного регрессионного анализа клинико-функциональных предикторов фенотипа ХОБЛ в сочетании с АГ, ХОБЛ в сочетании с АГ с тяжелой ЛГ, ХОБЛ с частыми обострениями и в сочетании с АГ, ХОБЛ

Модель		Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты	t	p
		B	Стандартная ошибка	Бета		
ХОБЛ в сочетании с АГ	(Константа)	4,611	0,798	—	5,777	< 0,0001
	ООЛ/ОЕЛ	0,037	0,004	0,391	9,206	< 0,0001
	SGRQ, баллы	0,005	0,002	0,148	3,453	0,001
	СДЛА, мм ртст	0,009	0,003	0,147	3,109	0,002
	САТ, баллы	0,015	0,006	0,118	2,413	0,017
	PaO_2, мм ртст	–0,023	0,005	–0,366	–5,101	< 0,0001
	АКМ, %	–0,038	0,005	–0,298	–7,111	< 0,0001
	Число госпитализаций в связи с обострением ХОБЛ в год	0,268	0,046	0,269	5,803	< 0,0001
ХОБЛ с тяжелой ЛГ и в сочетании с АГ	(Константа)	1,833	0,326	—	5,631	< 0,0001
	Число госпитализаций в связи с обострением ХОБЛ в год	–0,161	0,027	–0,307	–6,039	< 0,0001
	ТШХО, м	–0,003	< 0,0001	–0,368	–7,112	< 0,0001
	SGRQ, баллы	0,002	0,001	0,111	2,265	0,024
	ООЛ/ОЕЛ	–0,007	0,002	–0,141	–3,007	0,003
	PaO_2, мм ртст	–0,009	0,003	–0,262	–3,004	0,003
	СДЛА, мм ртст	0,006	0,003	0,176	2,038	0,043

Модель		Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты	t	p
		B	Стандартная ошибка	Бета		
ХОБЛ с частыми обострениями и в сочетании с АГ	(Константа)	0,128	0,999		0,128	0,898
	Число госпитализаций в связи с обострением ХОБЛ в год	0,583	0,048	0,628	12,256	< 0,0001
	CAT, баллы	0,027	0,006	0,223	4,573	< 0,0001
	SGRQ, баллы	0,005	0,002	0,161	3,586	< 0,0001
	ФОЕ, %	0,020	0,005	0,173	3,814	< 0,0001
	Снижение ОФВ1, мл	0,013	0,002	0,276	–5,838	< 0,0001
	АКМ, %	–0,024	0,005	–0,197	–4,702	< 0,0001
ХОБЛ	(Константа)	4,614	0,830		5,562	< 0,0001
	SGRQ, баллы	–0,008	0,002	–0,228	–4,689	< 0,0001
	ООЛ/ОЕЛ	–0,043	0,005	–0,456	–9,206	< 0,0001
	Число обострений, требующих антибактериальной терапии, в течение года	0,177	0,066	0,179	–2,688	0,008
	Тяжесть кашля по ВАШ, см	0,117	0,023	0,262	5,129	< 0,0001
	ФОЕ, %	–0,016	0,006	–0,126	–2,494	0,013
	CAT, баллы	–0,026	0,007	–0,200	–3,564	< 0,0001

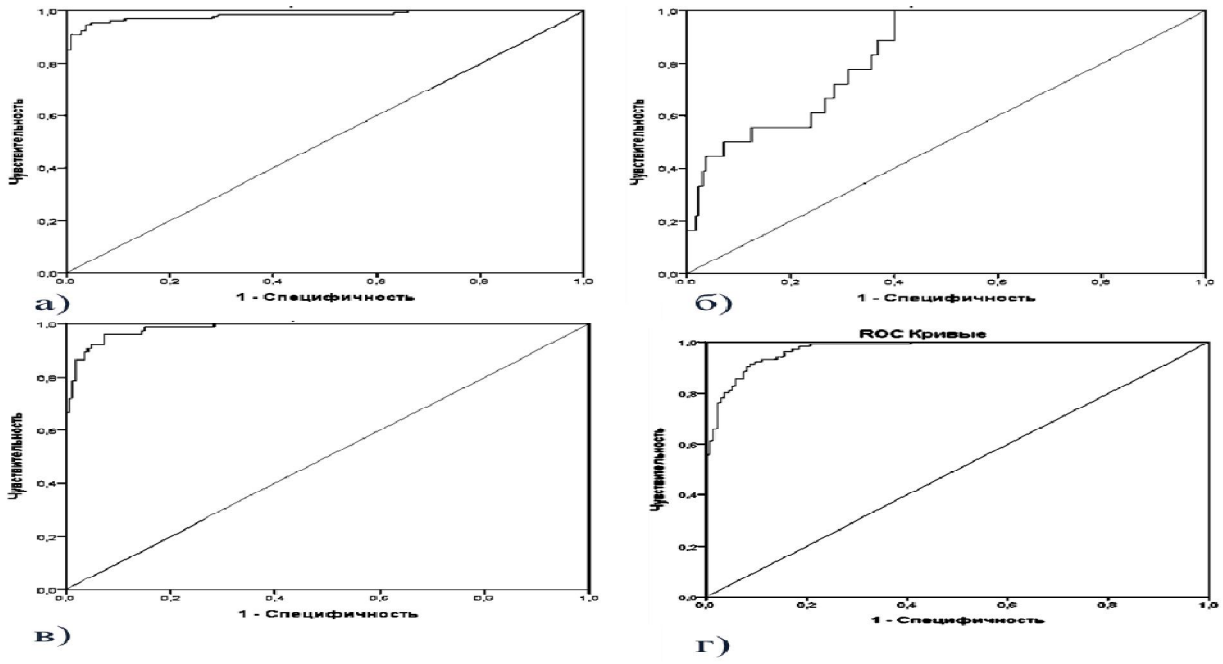


Рисунок 7.1.1 – Результаты ROC анализа уравнения линейной регрессии для ХОБЛ в сочетании с АГ (а),ХОБЛ с тяжелой ЛГ и в сочетании с АГ (б), ХОБЛ с частыми обострениями и в сочетании с АГ (в) и ХОБЛ (г)

Факторами, ассоциированными с субфенотипом ХОБЛ с частыми обострениями и в сочетании с АГ, были обозначены: число госпитализаций по поводу обострений ХОБЛ в течение года, (бета 0,628), CAT (бета 0,223), SGRQ (бета 0,161), ФОЕ (бета 0,173), снижение ОФВ1 % в течение года (бета 0,276), АКМ (бета –0,197) (табл. 7.1.1).

Комбинированный критерий диагноза субфенотипа ХОБЛ с частыми обострениями в сочетании с АГ на основании клинико-функциональных параметров носил следующую формулировку:

ХОБЛ с частыми обострениями и в сочетании с АГ = 0,128+ 0,583 • госпитализации + 0,027 • CAT + 0,005 • SGRQ + 0,020 • ФОЕ+ 0,013 • снижение ОФВ1 % - 0,024 • АКМ

где госпитализации – число госпитализаций по поводу обострений ХОБЛ в течение года;

CAT – результат исследования по шкале оценки ХОБЛ, баллы;

SGRQ – результат исследования качества жизни по анкете госпиталя Святого Георгия, баллы;

ФОЕ – функциональная остаточная емкость легких, %; снижение ОФВ1 % – снижение ОФВ1 в течение года, %; АКМ – активная клеточная масса, %.

Коэффициенты – показатели качества модели: $R = 0,82$, $R^2 = 0,67$, R^2, поправленный на авторешаемость, = 0,66.

При значении решения уравнения, большем 0,572, вероятность субфенотипа ХОБЛ и АГ с тяжелой ЛГ составила 89,3 %, площадь под кривой чувствительность специфичность – 0,96 (рис. 7.1.1).

Факторами, ассоциированными с ХОБЛ, были обострения, требующие терапии антибактериальными препаратами (бета 0,179), САТ (бета –0,200), тяжесть кашля по ВАШ (бета 0,262), SGRQ (бета –0,228), ООЛ/ОЕЛ (бета –0,456), ФОЕ (бета –0,126).

Комбинированный критерий диагноза ХОБЛ без АГ на основании клинико-функциональных параметров следующий:

ХОБЛ без АГ = 4,614+ 0,177 • обострения с антибактериальной терапией – 0,026 • САТ + 0,117 • кашель по ВАШ- 0,008 • SGRQ - 0,016 • ФОЕ – 0,043 • ООЛ/ОЕЛ 0,013

где обострения с антибактериальной терапией – число обострений ХОБЛ в течение года, требующих лечения антибактериальными препаратами;

САТ – результат исследования по шкале оценки ХОБЛ, баллы;

кашель по ВАШ – результат оценки тяжести кашля по 10-сантиметровой визуальной аналоговой шкале, см;

SGRQ – результат исследования качества жизни по анкете госпиталя Святого Георгия, баллы;

ФОЕ – функциональная остаточная емкость легких, %; ООЛ/ОЕЛ – отношение остаточного объема легких к общей емкости легких.

Коэффициенты — показатели качества модели: $R = 0,78$, $R^2 = 0,61$, R^2, поправленный на авторешаемость, = 0,60 (рис. 7.1.1).

При значении решения уравнения, большем 0,568, вероятность субфенотипа

ХОБЛ и АГ с тяжелой ЛГ составила 89,6 %, площадь под кривой чувствительность специфичность – 0,95.

На основании полученных данных, значимыми предикторами высокого риска обострений для ХОБЛ в данном исследовании были обострения, требующие антибактериальной терапии, меньшая тяжесть симптомов при оценке САТ, но большая тяжесть кашля.

Таким образом, было определено, что снижение толерантности к физической нагрузке, одышка и низкое качество жизни у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ вызваны не только с вентиляционными нарушениями, но и с легочной гипертензией, гипоксемией. Изучение особенностей диагностических критериев двух субфенотипа – с тяжелой ЛГ и с частыми обострениями показало следующее: при первом субфенотипе, в генезе одышки принимают участие и вентиляционные нарушения (прежде всего, увеличение легочных объемов) и сосудистый компонент, при втором – преимущественно легочная гиперинфляция. При фенотипе ХОБЛ в сочетании с АГ, в отличие от ХОБЛ без АГ, уже при средней тяжести ограничения воздушного потока развивается гипоксемия, тяжесть которой значительно выше у больных субфенотипом ХОБЛ с тяжелой ЛГ и в сочетании с АГ.

Таким образом, у пациентов с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ к развитию гипоксемии приводят нарушения гемодинамики малого круга кровообращения, обусловленные ремоделированием сосудов малого круга кровообращения в сочетании со снижением вентиляционной функции легких, что может являться дополнительным диагностическим критерием.

В регрессионном анализе с выживаемостью без ремоделирования сосудов у больных АГ были ассоциированы (табл. 7.1.2): коморбидная ХОБЛ (увеличивает вероятность ремоделирования крупных сосудов в течение 5 лет в 2 раза) и тип суточного профиля АД «non-dipper» (увеличивает вероятность ремоделирования крупных сосудов в течение 5 лет в 2,5 раза).

Таблица 7.1.2 – Клинико-функциональные параметры, ассоциированные с выживаемостью без ремоделирования сосудов больных АГ (регрессионный анализ Кокса)

Предиктор	B	Стандартная ошибка	t	exp(B)	Wald	p
Коморбидная ХОБЛ	0,68	0,286669	2,382961	1,980049	5,67850	0,017180
Тип СПАД – non-dipper	0,93	0,282884	3,307053	2,548518	10,93660	0,000944

Структурно-функциональными параметрами системной гемодинамики и микроциркуляции, ассоциированными с ХОБЛ в сочетании с АГ, оказались (табл. 7.1.2): ТИМ/Д (бета 0,079), суточный профиль АД «non-dipper» (бета 0,079) и базальный уровень ПМ (бета –0,759).

Комбинированный критерий диагноза фенотипа ХОБЛ в сочетании с АГ на основании клинико-функциональных параметров АГ был следующим:

ХОБЛ в сочетании с АГ = 2, 541 + 0,081 • «non-dipper»+ 0,384 • ТИМ/Д ОСА – 0,602 • ПМ базальный

где «non-dipper» – показатель, равный 1, если суточной профиль АД «non‑dipper» и равный 0, если суточный профиль АД не «non-dipper»;

ТИМ/Д ОСА – отношение толщины интима медиа общей сонной артерии к ее диаметру, см;

ПМ базальный – базальный уровень показателя микроциркуляции, пф. ед.

Коэффициенты – показатели качества модели: $R = 0,81$, $R^2 = 0,67$, R^2, поправленный на авторешаемость, = 0,65.

При значении решения уравнения, меньшем или равном 0,452, вероятность фенотипа ХОБЛ в сочетании с АГ составила 85,9 %, площадь под кривой чувствительность специфичность – 0,82 (рис. 7.1.2).

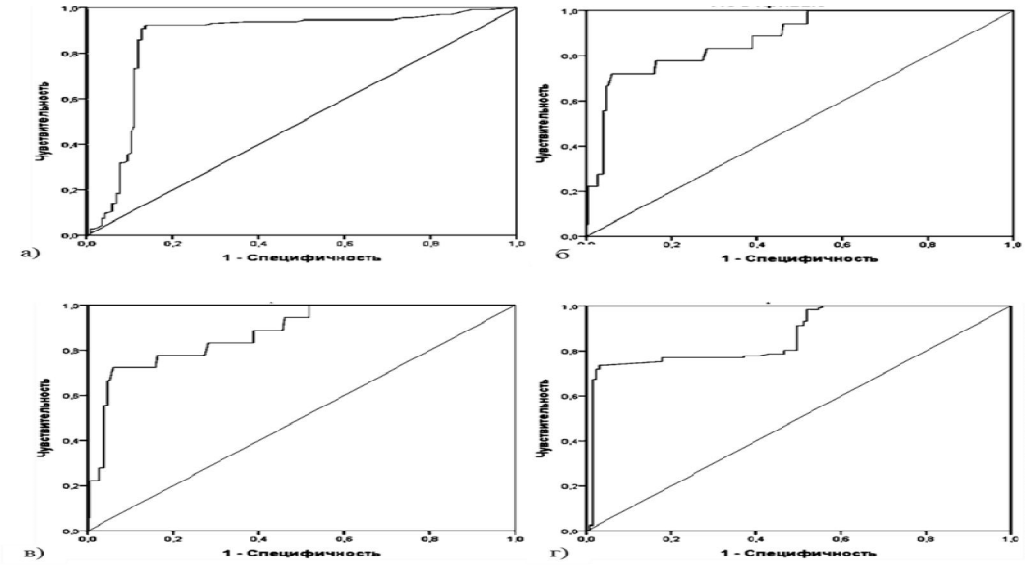


Рисунок 7.1.2 – Результаты ROC анализа уравнения линейной регрессии для ХОБЛ в сочетании с АГ (а), ХОБЛ с тяжелой ЛГ и в сочетании с АГ (б), ХОБЛ с частыми обострениями и в сочетании с АГ (в) и АГ (г)

Структурно-функциональные параметры системной гемодинамики и микроциркуляции, ассоциированные с фенотипом ХОБЛ с тяжелой ЛГ и в сочетании с АГ – вариабельность ДАД ночью (бета 0,178), ТИМ/Д (бета 0,145), и базальный уровень ПМ (бета –0,387).

Комбинированный критерий диагноза субфенотипа ХОБЛ с тяжелой ЛГ в сочетании с АГ на основании клинико-функциональных параметров АГ следующий:

ХОБЛ с тяжелойЛГ и в сочетании сАГ = 0,121 + 0,034 • вар ДАД ночью + 0,355 • ТИМ/Д ОСА – 0,159 • ПМ базальный

где вар ДАД ночью – вариабельность ДАД ночью, мм рт. ст.; ТИМ/Д ОСА – отношение толщины интима медиа общей сонной артерии к ее диаметру, см;

ПМ базальный – базальный уровень показателя микроциркуляции, пф. ед.

Коэффициенты – показатели качества модели: $R = 0,57$, $R^2 = 0,33$, R^2, поправленный на авторешаемость, = 0,32.

При значении решения уравнения, меньшем или равном 0,176, вероятность

фенотипа ХОБЛ в сочетании с АГ составила 77,8 %, площадь под кривой чувствительность специфичность – 0,88 (рис. 7.1.3).

Структурно-функциональные параметры системной гемодинамики, микроциркуляции и левого желудочка, ассоциированные с субфенотипом ХОБЛ с частыми обострениями и в сочетании с АГ – ИММЛЖ (бета 0,152) и ТИМ/Д (бета 0,190).

Комбинированный критерий диагноза субфенотипа ХОБЛ с частыми обострениями в сочетании с АГ на основании клинико-функциональных параметров АГ имел следующий вид:

ХОБЛ с частыми обострениями и в сочетании с АГ = 00,212 + 1,052 • ТИМ/Д ОСА + 0,003 • ИММЛЖ

где ТИМ/Д ОСА – отношение толщины интима медиа общей сонной артерии к ее диаметру, см;

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, г/см^2.

Коэффициенты – показатели качества модели: R = 0,27, R^2 = 0,25, R^2, поправленный на авторешаемость, = 0,24.

При значении решения уравнения, меньшем или равном 0,229, вероятность субфенотипа ХОБЛ с частыми обострениями и в сочетании с АГ составила 73,3 %, площадь под кривой чувствительность специфичность – 0,69 (рис. 7.1.3).

Структурно-функциональные параметры системной гемодинамики, микроциркуляции и левого желудочка, ассоциированные с АГ без коморбидности это ИММЛЖ (бета –0,459) и ТИМ/Д (бета –0,132).

Комбинированный критерий диагноза АГ без коморбидности на основании клинико-функциональных параметров был следующим:

АГ = 1,760 – 0,797 • ТИМ/Д ОСА – 0,009 • ИММЛЖ

где ТИМ/Д ОСА – отношение толщины интима медиа общей сонной артерии к ее диаметру, см;

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, г/см^2.

Коэффициенты – показатели качества модели: R = 0,51, R^2 = 0,26, R^2, поправленный на авторешаемость, = 0,26.

При значении решения уравнения, меньшем или равном 0,293, вероятность субфенотипа ХОБЛ с частыми обострениями и в сочетании с АГ составила 88,9 %, площадь под кривой чувствительность специфичность – 0,87 (рис. 7.1.3).

Результаты множественного регрессионного анализа молекулярных маркеров позволили выявить ряд диагностических критериев фенотипа ХОБЛ в сочетании с АГ и его субфенотипов – с тяжелой ЛГ и частыми обострениями ХОБЛ (табл. 7.1.3).

Таблица 7.1.3 – Результаты множественного регрессионного анализа клинико-функциональных предикторов фенотипа ХОБЛ в сочетании с АГ, ХОБЛ с тяжелой ЛГ и в сочетании с АГ, ХОБЛ с частыми обострениями и в сочетании с АГ, АГ

Модель		Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты	t	p
		B	Стандартная ошибка	Бета		
ХОБЛ в сочетании с АГ	(Константа)	2,541	0,130	—	19,615	p < 0,0001
	суточный профиль АД нон-диппер	0,081	0,040	0,079	2,024	0,044
	ТИМ/Д	0,384	0,187	0,079	2,048	0,042
	ПМ базальный, пфед	–0,602	0,032	–0,759	–19,071	p < 0,0001
ХОБЛ с тяжелой ЛГ в сочетании с АГ	(Константа)	0,121	0,225	—	0,537	0,591
	ТИМ/Д	0,355	0,136	0,145	2,612	0,010
	ПМ базальный, пфед	–0,159	0,026	–0,387	–6,081	p < 0,0001

Модель		Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты	t	p
		B	Стандартная ошибка	Бета		
	Вариабельность ДАД ночью, мм ртст	0,034	0,012	0,178	2,748	0,006
ХОБЛ с частыми обост-рениями и в сочетании с АГ	(Константа)	–0,212	0,147	—	–1,449	0,149
	ТИМ/Д	10,052	0,352	0,190	2,987	0,003
	ММЛЖ, г/м^2	0,003	0,001	0,152	2,396	0,017
АГ	(Константа)	10,760	0,143	—	12,317	p < 0,0001
	ТИМ/Д	–0,797	0,343	–0,132	–2,322	0,021
	ММЛЖ, г/м^2	–0,009	0,001	–0,459	–8,101	0,000

Факторами, ассоциированными с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ, были FGF 2 (бета 0,415), ангиотензин 2 (бета 0,444) и ММР 9 (бета –0,76). (табл. 7.1.4). Комбингированный критерий диагноза фентипа ХОБЛ в сочетании с АГ на основании молекулярных маркеров был следующим:

ХОБЛ в сочетании с АГ = 0,449 + 0,034 • FGF 2 + 0,053•ангиотензин 2 - 0,504 • ММР9,

где FGF 2 – концентрация FGF 2 в сыворотке;

ангиотензин 2 – концентрация ангиотензина 2 в плазме;

ММР9 – концентрация ММР 9 в сыворотке.

Таблица 7.1.4 – Результаты множественного регрессионного анализа молекулярных маркеров ХОБЛ в сочетании с АГ, только ХОБЛ или только АГ

Модель		Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты	t	p
		B	Стандартная ошибка	Бета		
ХОБЛ и АГ	(Константа)	–0,449	0,071	< 0,0001	–6,361	< 0,0001
	FGF 2	0,034	0,003	0,415	10,606	< 0,0001
	Ангиотензин 2	0,053	0,004	0,444	12,185	< 0,0001
	MMP9	–0,504	0,240	–0,076	–2,096	0,037
АГ	(Константа)	2,732	0,223	—	12,229	< 0,0001
	Фактор, ингибируемый АПФ	–0,592	0,048	–0,771	–12,390	< 0,0001
	ангиотензин 1	–0,003	0,002	–0,099	–1,969	0,050
	уротензин	0,600	0,167	0,166	3,584	< 0,0001
	оксид азота	–0,004	0,002	–0,175	–2,611	0,009
	кардиотрофин	–0,003	0,001	–0,477	–6,235	< 0,0001
	тромбоксан B2	–0,021	0,004	–0,255	–4,665	< 0,0001
ХОБЛ	(Константа)	–0,609	0,272	—	–2,243	0,025
	FGF 2	0,055	0,005	0,717	11,441	< 0,0001
	MCP 1	0,006	0,002	0,191	2,561	0,011
	8-изо-PGF2α	–0,038	0,004	–0,802	–10,826	< 0,0001
	ФНО α	0,018	0,005	0,239	3,515	< 0,0001

Коэффициенты $R = 0,698$, $R^2 = 0,487$, R^2, поправленный на авторешаемость, = 0,484. Если значение решения уравнения больше или равно 0,272, то чувствительность модели составляет 83 %, специфичность – 80,2 %. Площадь под кривой чувствительность-специфичность – 0,86 (рис 7.1.3).

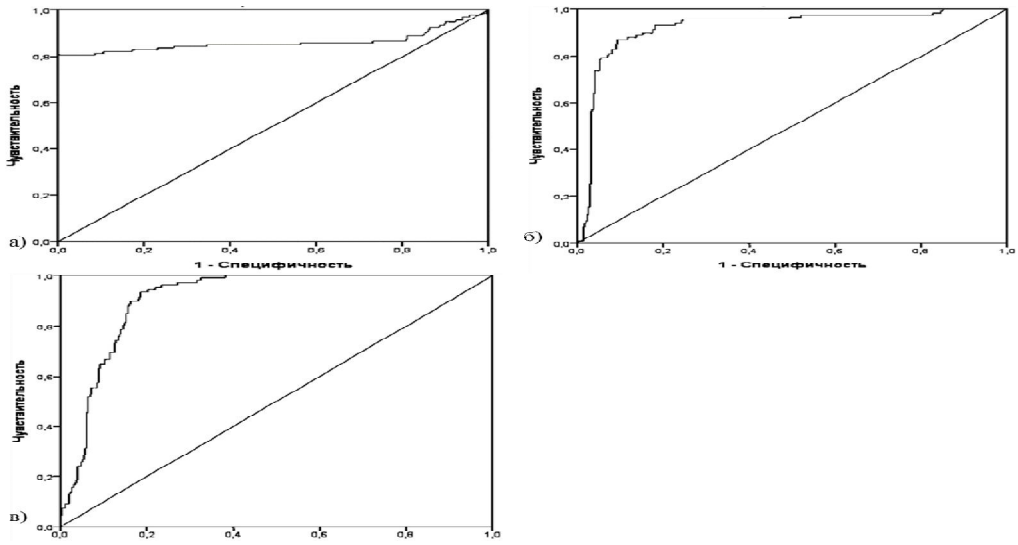


Рисунок 7.1.3 – Результаты ROC анализа уравнения линейной регрессии для ХОБЛ в сочетании с АГ (а), только АГ (б) и только ХОБЛ (в)

Факторами, ассоциированными с ХОБЛ без АГ, были FGF 2 (бета 0,717), MCP 1 (бета 0,191), 8-изо-PGF2α (бета –0,802), ФНО α (бета 0,239). Комбинированный критерий диагноза АГ без ХОБЛ на основании молекулярных маркеров следующий:

ХОБЛ = –0,609 + 0,055 • FGF 2 + 0,006 • MCP 1 – 0,038 • 8-изо-PGF2α + + 0,018 • ФНО α,

где FGF 2 – концентрация FGF 2 в сыворотке;

MCP 1 – концентрация MCP 1 в сыворотке;

8-изо-PGF2α – в концентрация 8-изо-PGF2α в плазме ФНО α – концентрация ФНО α в плазме.

Коэффициенты R = 0,589, R^2 = 0,347, R^2, поправленный на авторешаемость, = 0,341. При значении решения уравнения большем или равным 0,349 чувствительность модели равна 79,6 %, специфичность – 85,5 %. Площадь под кривой чувствительность специфичность составила 0,909 (рис. 7.1.3).

Факторами, ассоциированными с АГ без ХОБЛ, были белок, ингибируемый АПФ (бета –0,771), ангиотензин 1 (бета –0,099), уротензин 2 (бета 0,166), оксид азота (бета –0,175), кардиотрофин 1 (бета –0,477), тромбоксан В2 (бета –0,255).

Комбинированный критерий диагноза АГ без ХОБЛ на основании молекулярных маркеров следующий:

АГ = 2,732 – 0,592 • фактор, ингибируемый АПФ – 0,003 •

• ангиотензин 1 + 0,6•уротензин 2 – 0,004 • оксид азота – 0,003 •

• кардиотрофин 1 – 0,021 • тромбоксан В2,

где фактор, ингибируемый АПФ – концентрация фактора, ингибируемого АПФ, в сыворотке;

ангиотензин 1 – концентрация ангиотензина 1 в плазме;

уротензин 2 – концентрация уротензина 2 в плазме; оксид азота – концентрация оксида азота в сыворотке;

кардиотрофин 1 – концентрация кардиотрофина 1 в плазме; тромбоксан В2 – концентрация тромбоксана В2 в сыворотке.

Коэффициенты R = 0,609, R^2 = 0,371, R^2, поправленный на авторешаемость, = 0,363. При значении решения уравнения большем или равным 0,385 чувствительность модели составляет 88 %, специфичность 86,8 %. Площадь под кривой чувствительность специфичность составила 0,92 (рис. 7.1.3).

В числе наиболее значимых для формирования фенотипе ХОБЛ в сочетании с АГ факторов, в отличие от ХОБЛ без АГ, оказался ангиотензин 2, одновременно, в многофакторном анализе снизилась значимость для формирования фенотипа ХОБЛ в сочетании с АГ маркеров системы оксиданты-антиоксиданты.

От АГ без ХОБЛ, фенотип ХОБЛ в сочетании с АГ отличала значимость FGF 2 и MMP 9, что говорит о влиянии на формирование АГ процессов, связанных с ХОБЛ (повышенный сывороточный уровень указанных белков является проявлением феномена уклонения воспалительных элементов из ткани легкого).

Для формирования АГ без ХОБЛ ожидаемо были значимы компоненты РААС, маркеры эндотелиальной дисфункции, факторы, участвующие в процессах гипертрофии ГМК сосудов и кардиомиоцитов, и не значимы компоненты воспалительной реакции. Для формирования ХОБЛ без АГ были значимы белки, участвующие в процессе воспаления (в том числе моноцитарный

хемотаксический фактор), белки системы репарации тканей и процессов фиброобразования, компоненты системы оксиданты/антиоксиданты.

Клинико-функциональная и молекулярная характеристика разноуровневых изменений у больных коморбидным течением ХОБЛ в сочетании с АГ позволила сформулировать диагностический алгоритм, как для фенотипа ХОБЛ в сочетании с АГ, так и для его субфенотипов – с тяжелой ЛГ и частыми обострениями (рис. 7.1.4).

Таким образом, значимыми диагностическими критериями для фенотипа ХОБЛ в сочетании с АГ явились параметры, отражающие тяжесть обострений и симптомов, низкое качество жизни, значительную статическую гиперинфляцию легких, тяжесть легочной гипертензии и гипоксемии.

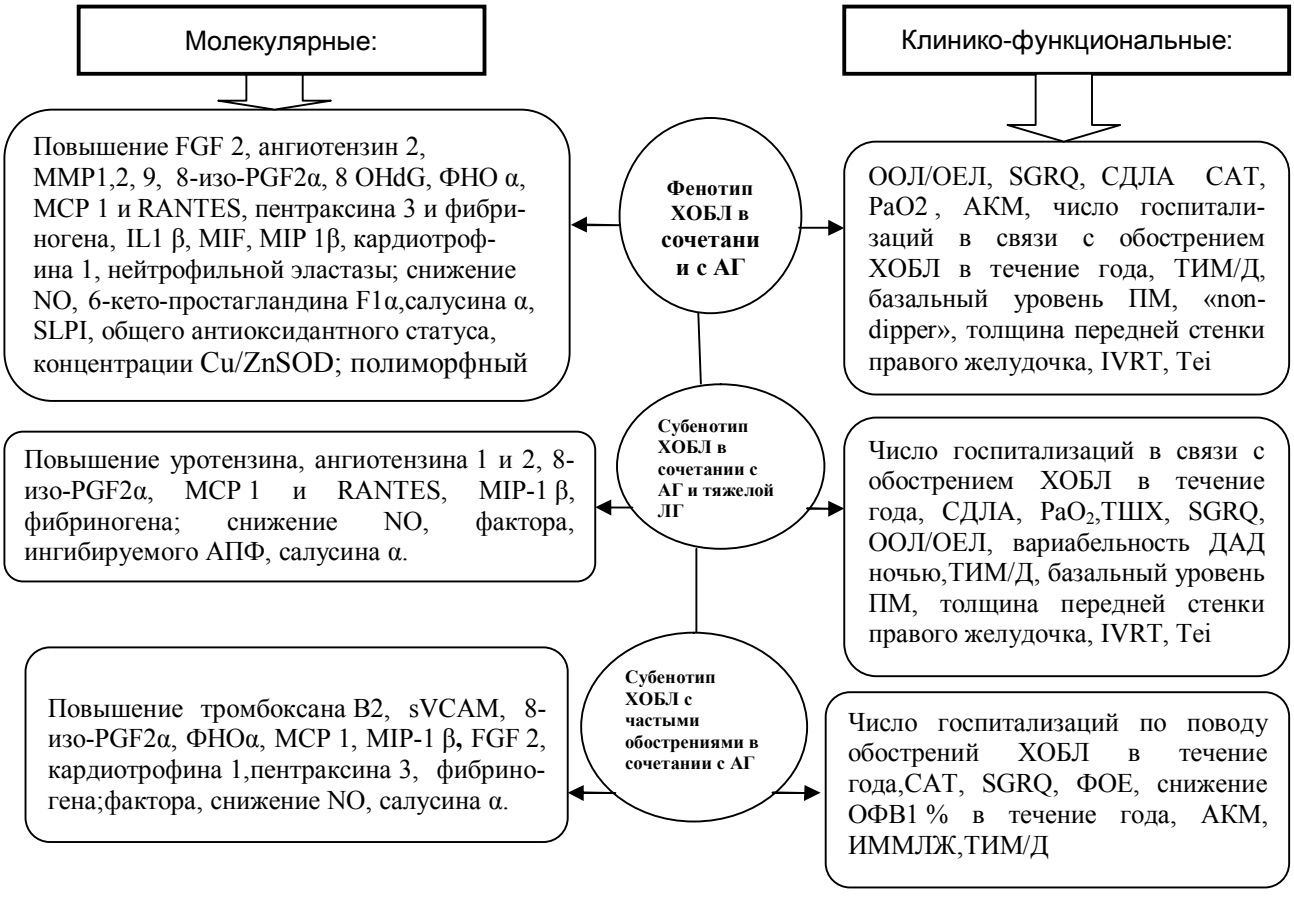


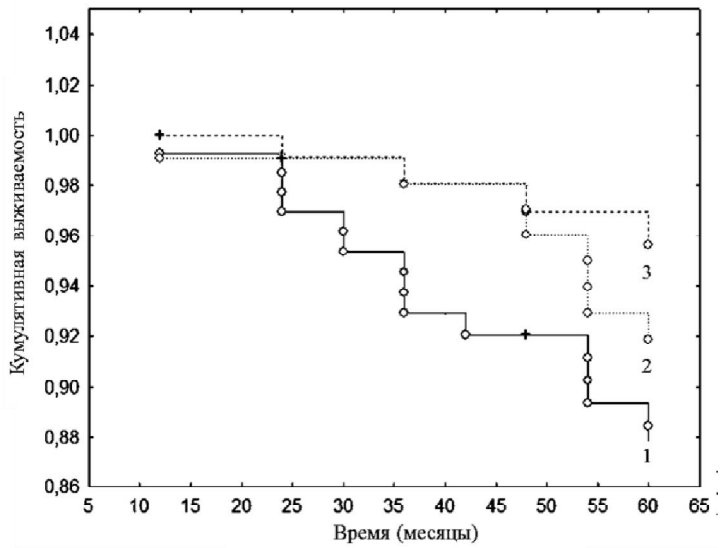
Рисунок 7.1.4 – Дополнительные диагностические критерии клинико-функциональных и молекулярных нарушений при фенотипе ХОБЛ в сочетании с АГ

Для субфенотипа ХОБЛ с тяжелой ЛГ в сочетании с АГ значимыми предикторами явились параметры, отражающие тяжесть ЛГ как основной признак субфенотипа, гипоксемию, низкую переносимость физических нагрузок, низкое качество жизни и, одновременно, меньшую тяжесть вентиляционных нарушений, меньшее число госпитализаций из-за обострений ХОБЛ. Для данного субфенотипа оказались незначимы системные проявления ХОБЛ.

Значимыми диагностическими критериями для субфенотипа ХОБЛ с частыми обострениями и в сочетании с АГ явились: тяжесть симптомов и снижение качества жизни, значительная динамическая гиперинфляция легких и ограничение воздушного потока, значительные системные проявления воспаления.

7.2 Анализ общей выживаемости пациентов с хроничской обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией

Всего за время наблюдения было 27 (7,5 %) летальных исходов, смертность составила 16,4/1000 человеко/лет, общая пятилетняя выживаемость 91,2 %. В группе пациентов с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ было 15 (11 %), в группе ХОБЛ – 8 (7 %), в группе АГ – 4 (3 %) летальных исхода. Общая пятилетняя выживаемость составила 89,2 % в группе с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ, 92,9 % в группе ХОБЛ и 96,8 % в группе АГ, $p = 0,1$ (рис. 7.2.1).

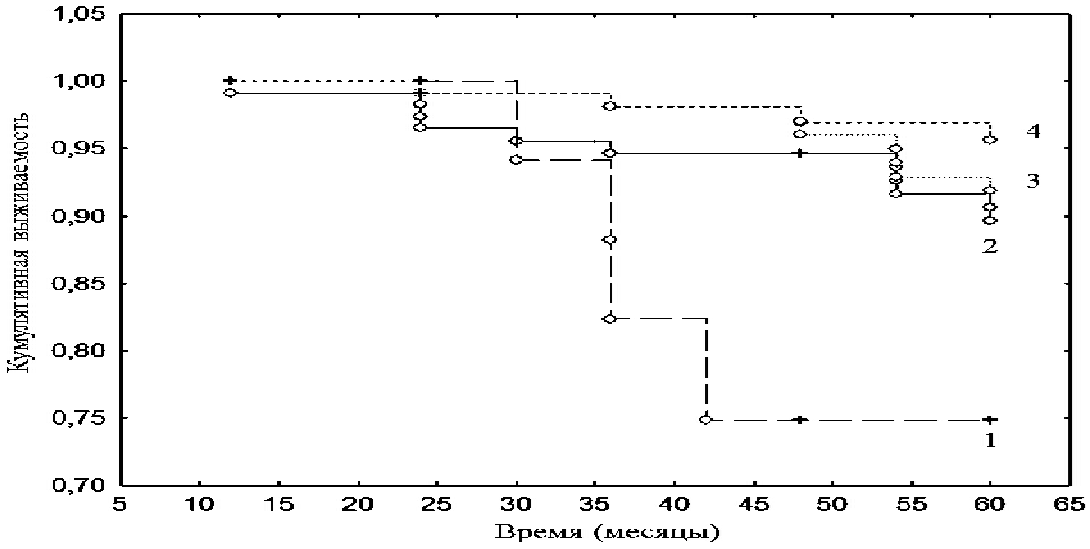


Примечание: + – цензурированный случай; ○ – завершенный случай; 1 – ХОБЛ и АГ; 2 – ХОБЛ, 3 – АГ

Рисунок 7.2.1 – Общая пятилетняя выживаемость

По результатам регрессионных моделей наличие коморбидной АГ достоверно не влияло на выживаемость больных ХОБЛ (B = 0,48, стандартная ошибка = 0,44, exp(B) = 1,62, p = 0,27), но наличие коморбидной ХОБЛ увеличивало вероятность смерти больных АГ (B = 1,38, стандартная ошибка = 0,63, exp(B) = 3,99, p = 0,03).

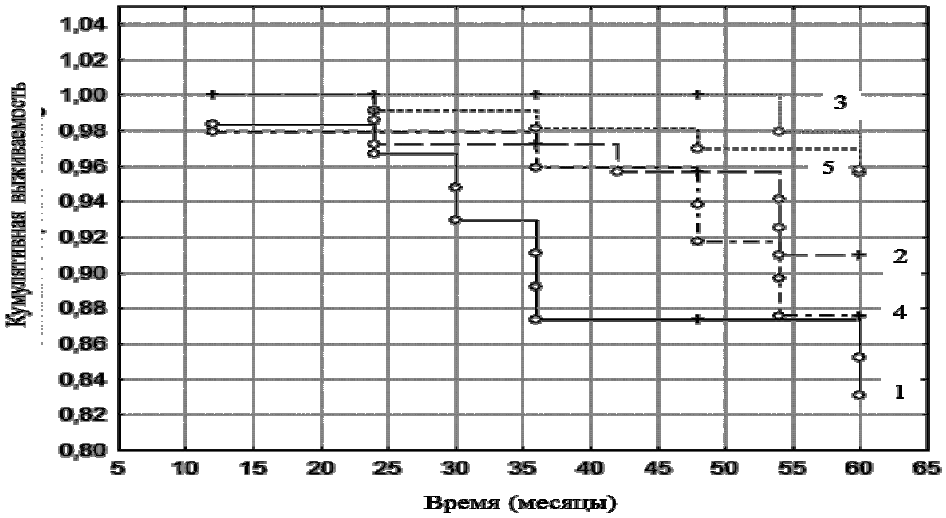
В данном исследовании уже при средней тяжести ХОБЛ при наличии коморбидной АГ и тяжелой ЛГ общая пятилетняя выживаемость оказалась наименьшей из всех исследуемых подгрупп – 73,8 %, отличие от других подгрупп статистически достоверно, p = 0,027 (рис. 7.2.2 и 7.2.3).



Примечание: + – цензурированный случай; ○ – завершенный случай; 1 – ХОБЛ и АГ с тяжелой ЛГ; 2 – ХОБЛ и АГ без тяжелой ЛГ; 3 – ХОБЛ; 4 – АГ.

Рисунок 7.2.2 – Общая пятилетняя выживаемость. Стратификация по тяжести ЛГ

В подгруппе пациентов с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ без тяжелой ЛГ, общая пятилетняя выживаемость составила 91,5 %, и не отличалась от таковой как группы ХОБЛ, так и группы АГ.



Примечание: + – цензурированный случай; ○ – завершенный случай; 1 – ХОБЛ с редкими обострениями и АГ; 2 – ХОБЛ с частыми обострениями и АГ; 3 – ХОБЛ с редкими обострениями; 4 – ХОБЛ с частыми обострениями; 5 – АГ.

Рисунок 7.2.3 – Общая пятилетняя выживаемость. Стратификация по частоте обострений

При стратификации по частоте обострений в группе с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ выживаемость в подгруппе с редкими обострениями и в подгруппе с частыми обострениями оказалась одинаковой, (87,1 и 90,9) % соответственно, тогда как в группе ХОБЛ без АГ в подгруппе с редкими обострениями выживаемость была выше, чем в подгруппе с частыми обострениями, (97,9 и 87,6) % соответственно. При этом выживаемость в подгруппе ХОБЛ с редкими обострениями в сочетании с АГ была достоверно выше, чем в подгруппе ХОБЛ без АГ с редкими обострениями, между подгруппами ХОБЛ с частыми обострениями в сочетании с АГ и ХОБЛ с частыми обострениями различий общей пятилетней выживаемости не было ($p = 0,04$).

При отсутствии достоверных различий общей пятилетней выживаемости между ХОБЛ, коморбидной с АГ, и ХОБЛ без коморбидности регрессионный анализ показал качественное отличие факторов, влияющих на выживаемость больных в этих группах.

В однофакторном анализе с общей пятилетней выживаемостью больных с

фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ были ассоциированы следующие параметры (см. приложение Н табл. 7.2.1). Из показателей, отражающих тяжесть симптомов и функцию легких – результат теста шестиминутной ходьбы, который оценивает одновременно и функциональный класс ЛГ и правожелудочковой недостаточности (увеличение расстояния, проходимого больным за 6 минут, на 1 м, снижает вероятность смерти в течение 5 лет на 1 %) и mMRC (увеличение счета на 1 балл увеличивает вероятность смерти в течение 5 лет в 4 раза), интенсивность кашля (полученная достоверная негативная ассоциация этого параметра и вероятности смерти по-видимому связана с тем, что интенсивность кашля была меньше у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ с тяжелой ЛГ в той же подгруппе, где наблюдали наименьшую выживаемость), ООЛ (увеличение на 1 % увеличивает вероятность смерти в течение 5 лет на 4,8 %), ООЛ/ОЕЛ (увеличение на единицу увеличивает вероятность смерти в течение 5 лет на 8,5 %), парциальное напряжение кислорода артериальной крови (увеличение на 1 мм рт. ст. снижает вероятность смерти в течение 5 лет на 7,5 %). Из показателей, характеризующих особенности гемодинамики малого круга кровообращения, структуру и функцию правого желудочка – СДЛА (увеличение на 1 мм рт. ст. увеличивает вероятность смерти в течение 5 лет на 8,3 %), ЛСС (увеличение на 1 дин/с/см$^{-5}$увеличивает вероятность смерти в течение 5 лет на 10,2 %), толщина передней стенки правого желудочка (увеличение на 1 мм увеличивает вероятность смерти в течение 5 лет в 24 раза), IVRT правого желудочка (увеличение на 1 мс увеличивает вероятность смерти в течение 5 лет в 1,8 раза). Из показателей, характеризующих характер течения и последствия АГ, состояние микроциркуляции, традиционных факторов сердечно-сосудистого риска – вариабельность диастолического АД ночью (увеличение на 1 мм рт. ст. увеличивает риск смерти в течение 5 лет в 5,5 раза), ИММЛЖ (увеличение на 1 г/см^{2}увеличивает риск смерти в течение 5 лет на 1,9 %), ТИМ/Д общей сонной артерии (увеличение на 0,1 увеличивает вероятность смерти в течение 5 лет в 13 раз), индекс атерогенности (увеличение на 1 увеличивает риск смерти в течение 5 лет в 2,2 раза), курение (увеличивает риск смерти в течение 5 лет в 11,9 раза),

суточный профиль АД «non-dipper» (увеличивает риск смерти в течение 5 лет в 9,2 раза), ПМ – базальный уровень (увеличение на 1 ПФ ЕД снижает риск смерти в течение 5 лет в 14 раз), уровень реактивности микрососудов на дыхательную пробу (увеличение на 1 %увеличивает риск смерти в течение 5 лет на 13,3 %), уровень реактивности микрососудов на окклюзионную пробу (увеличение на 1 % увеличивает риск смерти в течение 5 лет на 0,7 %), отношение ПМ при нагревании к базальному ПМ (увеличение на 1 снижает риск смерти в течение 5 лет на 72 %).

В исследуемой когорте больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ увеличение АКМ на 1 % уменьшало риск смерти в течение 5 лет на 5,3 %. У больных ХОБЛ без коморбидности и у больных АГ без коморбидности АКМ не была предиктором общей пятилетней выживаемости.

Концентрация в сыворотке или плазме крови молекул, формирующих локальное (в ткани легких, бронхиол, сосудов) и системное воспаление (цитокины, протеиназы, антипротеиназы, острофазовые белки) была ассоциирована с общей пятилетней выживаемостью больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ. В первую очередь это хемокины макрофагального происхождения MCP-1 (повышение на 1 пг/мл увеличивает риск смерти в течение 5 лет на 7,1 %), RANTES (повышение на 1 пг/мл увеличивает риск смерти в течение 5 лет на 3,1 %) и MIP-1 β (повышение на 1 пг/мл увеличивает риск смерти в течение 5 лет в 1,15 раза), протеазы MMP 9 (повышение на 1 пг/мл увеличивает риск смерти в течение 5 лет в 1,8 раза) и нейтрофильная эластаза (повышение на 1 нг/мл увеличивает риск смерти в течение 5 лет на 3,2 %), участвующие в формировании эмфиземы. Из компонентов реакций оксидативного стресса — 8-изо-PGF2α (повышение на 1 пг/мл увеличивает риск смерти в течение 5 лет на 9,2 %) и 8 OHdG (повышение на 1 пг/мл увеличивает риск смерти в течение 5 лет в 7,3 раза). Из компонентов эндотелиальной дисфункции и плазменных вазоконстрикторов – уротензин 2 (повышение на 1 нг/мл увеличивает риск смерти в течение 5 лет в 5,6 раз) и оксид азота (повышение на 1 мкмоль/мл снижает риск смерти в течение 5 летна 6,7 %). Одновременно определена ассоциация с общей

пятилетней выживаемостью больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ компонентов РААС – ангиотензина I (увеличение на 1 пг/мл увеличивает вероятность смерти в течение 5 лет на24 %), ангиотензина II (увеличение на 1 пг/мл увеличивает вероятность смерти в течение 5 лет на 20 %), фактора, ингибируемого АПФ N‑ацетил Ser-Asp-Lys-Pro (увеличение концентрации на 1 нмоль/л снижает вероятность смерти в течение 5 лет в 25 раз).

В группе ХОБЛ с общей пятилетней выживаемостью были ассоциированы следующие факторы. Из параметров, характеризующих функцию легких – ООЛ (увеличение на 1 % увеличивает вероятность смерти в течение 5 лет в 2,02 раза), ООЛ/ОЕЛ (увеличение на 1 % увеличивает вероятность смерти в течение 5 лет на 33 %). Факт курения увеличивал вероятность смерти в течение 5 лет в 15 раз. Также были значимы частота тяжелых обострений в течение года (увеличение на 1 увеличивает вероятность смерти в течение 5 лет в 8,8 раз), тяжесть симптомов по оценке CAT (увеличение на 1 балл увеличивает вероятность смерти в течение 5 лет на 45 %), соответствие критериям группы D по классификации ABCD [263] (увеличивает вероятность смерти в течение 5 лет в 8,4 раза), концентрация в крови MCP-1 (увеличение на 1 пг/мл увеличивает вероятность смерти в течение 5 лет на 25 %), ФНОα (увеличение на 1 пг/мл увеличивает вероятность смерти в течение 5 лет на 34 %), IL1 β (увеличение на 1 пг/мл увеличивает вероятность смерти в течение 5 лет в 2,5 раза), фибриногена (увеличение на 1 г/л увеличивает вероятность смерти в течение 5 лет в 6,1 раза).

В группе АГ с общей пятилетней выживаемостью были ассоциированы: вариабельность систолического АД ночью и вариабельность диастолического АД ночью (увеличение на 1 мм рт. ст. увеличивает вероятность смерти в течение 5 лет в 2,5 и в 2,4 раза соответственно), САД и ДАД (увеличение на 1 мм рт. ст. увеличивает вероятность смерти в течение 5 лет в 1,24 и 1,22 раза соответственно), суточный профиль АД – non-dipper (увеличивает вероятность смерти в течение 5 лет в 9 раз), суточный профиль АД — dipper (снижает вероятность смерти в течение 5 лет в 8,3 раза), индекс атерогенности (увеличение на 1 увеличивает вероятность смерти в течение 5 лет в 4,6 раза), курение (увеличивает вероятность

смерти в течение 5 лет в 10,7 раз), ремоделирование крупных сосудов – ТИМ/Д общей сонной артерии (увеличение на 1 см увеличивает риск смерти в течение 5 лет в 39,8 раз), молекулярные маркеры функции эндотелия – оксид азота (увеличение на 1 мкмоль/л снижает вероятность смерти в течение 5 лет на 22,5 %), концентрация в сыворотке ММР 9 (увеличение на 1 нг/мл увеличивает вероятность смерти в течение 5 лет в 1,3 раза), маркеры активности оксидативного стресса – концентрация перекисей липидов сыворотки (увеличение на 1 мкмоль/л увеличивает риск смерти в течение 5 лет на 2,4 %), компоненты РААС – ангиотензин 2 (увеличение на 1 пг/мл увеличивает вероятность смерти в течение 5 лет в 1,7 раза), активность АПФ (увеличение на 1 единицу АСЕ увеличивает риск смерти в течение 5 лет в 1,3 раза), фактор, ингибируемый АПФ N-ацетил Ser‑Asp‑Lys-Pro (увеличение на 1 нмоль/л ассоциировано со снижением вероятности смерти в течение 5 лет в 4,7 раза).

Основным отличием фенотипа ХОБЛ в сочетании с АГ от изолированного течения ХОБЛ или АГ была ассоциация с общей пятилетней выживаемостью гипоксемии (PaO_2) и клинико-функциональных показателей, характеризующих симптомы и патофизиологические процессы или вызванные гипоксемией (ТШХ, mMRC, АКМ), или вызывающие развитие гипоксемии (ООЛ, ООЛ/ОЕЛ, СДЛА, ЛСС). АКМ является следствием высокой активности воспаления, но также может быть и следствием гипоксемии. Вентиляционные нарушения (ООЛ, ООЛ/ОЕЛ) были предикторами общей пятилетней выживаемости и при ХОБЛ без коморбидности, вероятно, у этих больных они определяли тяжесть ОДН при обострении.

Выявлена ассоциация общей пятилетней выживаемости больных ХОБЛ и АГ и нарушения микроциркуляции (показатель микроциркуляции, базальный уровень, реакция кожного кровотока в дыхательной и окклюзионной пробах), которое, с одной стороны, обусловлено эндотелиальной дисфункцией, с другой – приводит к развитию тканевой гипоксии, усиливая повреждающий эффект системной гипоксемии. В группе ХОБЛ и в группе АГ параметры, характеризующие состояние микроциркуляции, не были ассоциированы с общей выживаемостью.

Кроме того, выживаемость в группе с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ зависела от наличия ремоделирования и диастолической дисфункции правого желудочка (показатели толщина передней стенки правого желудочка, IVRT правого желудочка). Влияние систолической функции на общую выживаемость больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ не было выявлено, возможно, из-за того, что она не была снижена ни у одного больного.

Во всех трех исследуемых группах на выживаемость больных влияли традиционные факторы сердечно-сосудистого риска (факт курения, индекс атерогенности). В группе с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ и в группе АГ без ХОБЛ были значимы неблагоприятный суточный профиль АД (вариабельность ДАД днем, суточный профиль «non-dipper»), наличие ремоделирования левого желудочка и крупных сосудов (ИММЛЖ, ТИМ/Д).

В группе с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ, в отличие от ХОБЛ без АГ, не выявлено ассоциаций общей пятилетней выживаемости с частотой тяжелых обострений, а также с соответствием больного одной из групп по классификации ABCD [263]. Частота любых обострений не была предиктором выживаемости ни в одной их групп ХОБЛ. Индекс CAT был предиктором общей пятилетней выживаемости в группе ХОБЛ, но не в группе коморбидной патологии, где значимым предиктором оказался mMRC, что говорит о значимости для прогноза этих больных из всех симптомов ХОБЛ именно одышки.

В отличие от группы АГ, в группе с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ не определено влияния на выживаемость самих значений АД, и не выявлено протективной роли благоприятного варианта суточного профиля АД.

С общей пятилетней выживаемостью больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ была ассоциирована концентрация сывороточных или плазменных молекулярных факторов (MCP-1,MIP-1 β, MMP 2, нейтрофильная эластаза, RANTES, 8-изо-PGF2α, уротензин 2, 8 OHdG, 8-изо-PGF2α). При фенотипе ХОБЛ в сочетании с АГ с общей пятилетней выживаемостью ассоциирована сывороточная концентрация компонентов РААС (ангиотензина 1, ангиотензина 2, фактора, ингибируемого АПФ N-ацетил Ser-Asp-Lys-Pro).

Молекулярные предикторы общей пятилетней выживаемости, значимые и для фенотипа ХОБЛ в сочетании с АГ, и для изолированного течения каждого из заболеваний, это макрофагальный хемокин МСР-1, который был предиктором общей пятилетней выживаемости и в группе ХОБЛ без АГ, ММР-9, молекула, участвующая в гипертрофии сосудов, была предиктором общей пятилетней выживаемости и в группе АГ, оксид азота, который также определен как протектор относительно общей пятилетней выживаемости и в группе коморбидной патологии, и в группе АГ, компоненты РААС, которые были предикторами общей пятилетней выживаемости как факторы риска при коморбидной патологии и при АГ без ХОБЛ и фактор, ингибируемый АПФ, повышение уровня которого прогнозировало увеличение выживаемости при ХОБЛ и АГ, и при АГ без ХОБЛ.

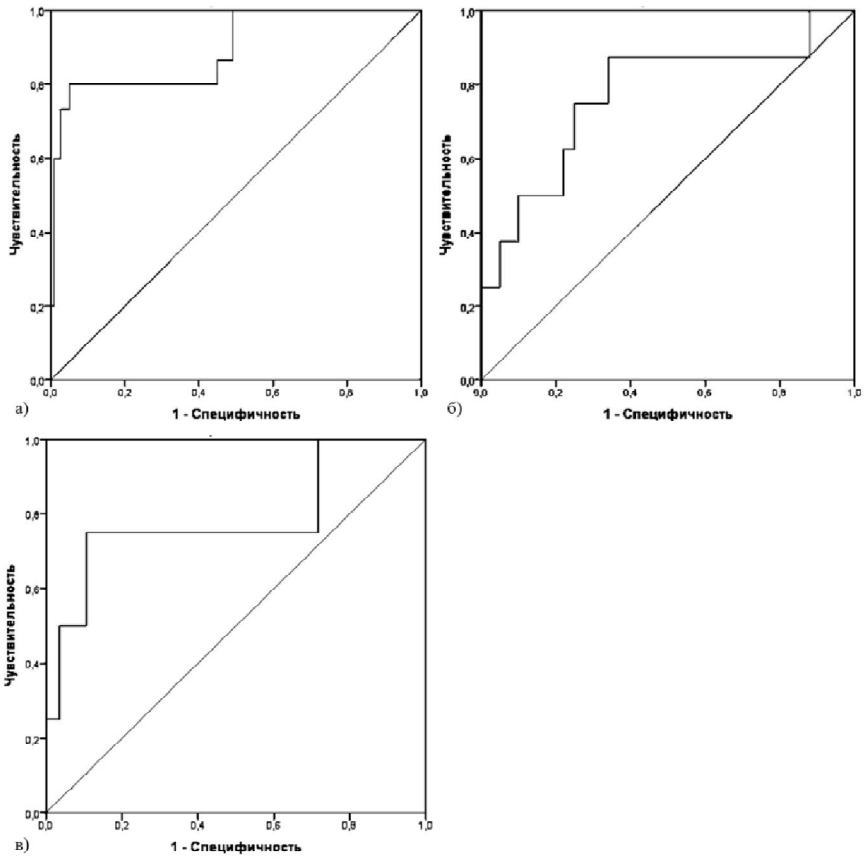
При фенотипе ХОБЛ в сочетании с АГ не были предикторами общей пятилетней выживаемости ФНО α, IL1 β, фибриноген, значимые при ХОБЛ и перекиси липидов, тромбоксан В2 – значимые при АГ.

В множественном регрессионном анализе наиболее качественный прогноз выживаемости в группе с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ был получен при следующем сочетании предикторов: результат теста 6-минутной ходьбы (В = ⁻0,01, стандартная ошибка = 0,005, exp(B) = 0,98, p 0,007), базальный уровень показателя микроциркуляции (В = –1,24, стандартная ошибка 0,610, exp(B) = 0,29, p = 0,04), концентрация ангиотензинаII в плазме (В = 0,15, стандартная ошибка = 0,041, exp(B) = 1,17, p = 0,0002), концентрация ММР 9 в сыворотке (В = 5,06, стандартная ошибка = 1,883 , exp(B) = 15,8, p = 0,007) и парциальное напряжение кислорода в артериальной крови (В = –0,04, стандартная ошибка = 0,017, exp(B) = 0,96, p = 0,017), значимость модели p = 0,0001. В группе ХОБЛ наилучший прогноз выживаемости определяли частота тяжелых обострений на больного в год (В = 1,2, стандартная ошибка = 0,512, exp(B) = 3,43, p = 0,017), концентрация ФНО-α сыворотки (В = 0,13, стандартная ошибка = 0,063, exp(B) = 1,14, p = 0,035) и концентрация фибриногена плазмы (В = 0,998, стандартная ошибка = 0,496, exp(B) = 2,72,

p = 0,044), значимость модели p = 0,0002, в группе АГ — ТИМ/Д (B = 1,89, стандартная ошибка = 3,780, exp(B) = 9,81, p = 0,048), концентрация фактора, ингибируемого АПФ в сыворотке (B = –3,91, стандартная ошибка = 1,272, exp(B) = 0,02, p = 0,002), концентрация тромбоксана B2 в сыворотке (B = 0,31, стандартная ошибка = 0,105, exp(B) = 1,34, p = 0,003), значимость модели p = 0,0001.

Оценка практической значимости прогноза (рис. 7.2.4) : для группы больных фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ площадь под ROC кривой составила 0,894, при значении прогноза равном или меньшем –7,09 чувствительность модели составляет 80,0 %, специфичность 70,0 %.

Для группы больных ХОБЛ без АГ площадь под ROC кривой составила 0,77, при значении прогноза равном или меньшем 9,95 чувствительность модели составляет 75 %, специфичность 72 %; для группы больных АГ без ХОБЛ площадь под ROC кривой составила 78,5 %, при значении прогноза равном или меньшем 2,07 чувствительность модели составляет 75 %, специфичность 89,4 %.



Примечание: а — ROC кривая оценки практической значимости прогноза общей пятилетней выживаемости больных ХОБЛ и АГ; б — ROC кривая оценки практической значимости прогноза общей пятилетней выживаемости больных ХОБЛ; в — ROC кривая оценки практической значимости прогноза общей пятилетней выживаемости больных АГ.

Рисунок 7.2.4 – Результаты ROC анализа прогноза общей пятилетней выживаемости

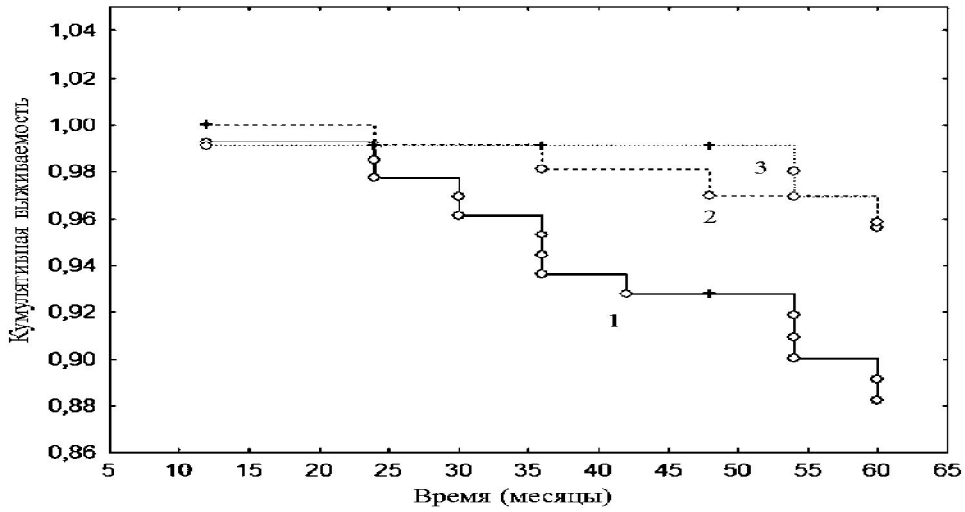
Таким образом, в группе пациентов с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ из предикторов общей пятилетней выживаемости наиболее значимыми оказались параметры, характеризующие гипоксемию, нарушение микроциркуляции, гиперактивацию РААС и системное воспаление. PaO_2 оказался более надежным предиктором выживаемости, чем СДЛА и другие параметры гемодинамики малого круга кровообращения. Из маркеров системного воспаления наиболее значимым оказался ММР9 – фактор, участвующий как в воспалении и в формировании эмфиземы, так и в развитии нестабильности атеросклеротической

бляшки. В группе ХОБЛ наиболее значимыми предикторами общей пятилетней выживаемости были параметры, ассоциированные с локальным и системным воспалением, в группе АГ – параметры, характеризующие тяжесть ремоделирования сосудов, активацию РААС.

7.3 Анализ выживаемости пациентов при фенотипе ХОБЛ в сочетании с артериальной гипертензией в зависимости от наличия сердечно-сосудистых заболеваний

В исследуемых группах больных было 22 (6,1 %) летальных исхода по причине сердечно-сосудистых заболеваний, сердечно-сосудистая смертность составила 13,5/1000 человеко-лет, пятилетняя сердечно-сосудистая выживаемость 92,8 %.

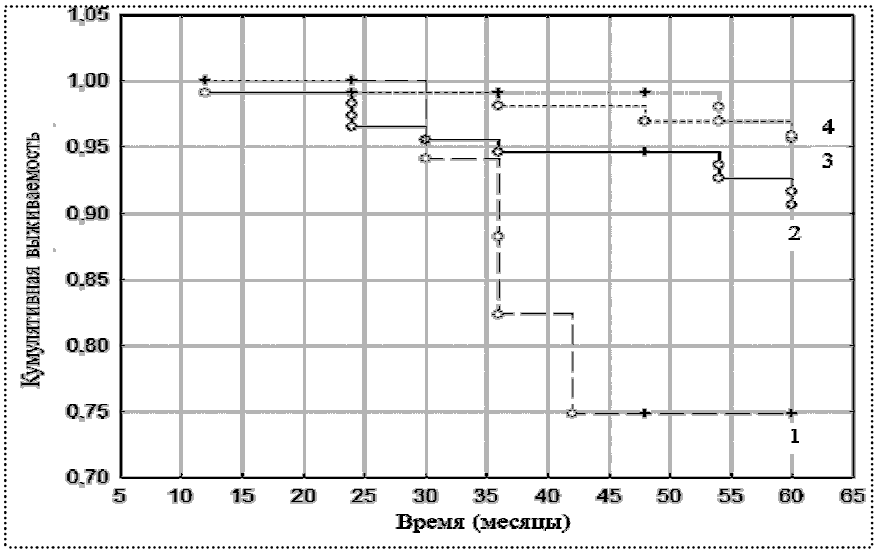
В группе пациентов с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ случаев смерти по причине сердечно-сосудистых заболеваний было 14 (10,4 % наблюдавшихся случаев и 93,3 % от всех смертельных исходов), в группе ХОБЛ 4 (3,7 % наблюдавшихся случаев и 50 % летальных исходов), в группе АГ 4 (3 % наблюдавшихся случаев и 100 % летальных исходов). Пятилетняя выживаемость составила (рис. 7.3.1) в группе больных фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ 89,9 %, в группе ХОБЛ 96,8 %, в группе АГ 96,9 %,$p = 0,04$. Регрессионный анализ показал, что наличие коморбидной АГ увеличивает вероятность сердечно-сосудистой смерти больных ХОБЛ в течение 5 лет в 3 раза ($B = 1,11$, стандартная ошибка = 0,567, $\exp(B) = 3,04$, $p = 0,05$); достоверна и другая закономерность – наличие ХОБЛ увеличивает вероятность сердечно-сосудистой смерти больных АГ ($B = 1,38$, стандартная ошибка = 0,633, $\exp(B) = 3,99$, $p = 0,029$).



Примечание: + цензурированный случай; ○ завершенный случай; 1 – ХОБЛ и АГ; 2 – ХОБЛ, 3 – АГ.

Рисунок 7.3.1 – Пятилетняя выживаемость в связи с наличием сердечно-сосудистой патологии

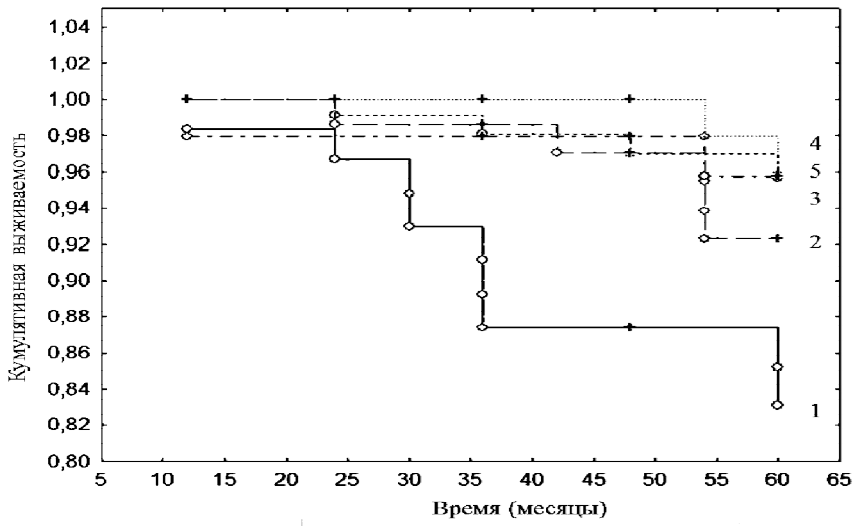
В подгруппе пациентов фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ и тяжелой ЛГ (рис. 7.3.2) причиной всех летальных исходов была сердечно-сосудистая патология, пятилетняя выживаемость в связи с наличием сердечно-сосудистой патологии соответствовала общей и равнялась 73,8 %. В подгруппе пациентов фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ без тяжелой ЛГ причиной 1 случая смерти было тяжелое обострение ХОБЛ, осложнившееся пневмонией, 10 случаев – сердечно-сосудистые катастрофы, пятилетняя выживаемость составила 92,5 %. В группе АГ также все случаи смерти были связаны с сердечно-сосудистыми причинами, пятилетняя выживаемость – 96,8 %. В группе ХОБЛ пятилетняя выживаемость в связи с наличием кардиоваскулярной патологии была меньше общей и составила 96,9 %.



Примечание: + – цензурированный случай; ○ – завершенный случай; 1 – ХОБЛ и АГ с тяжелой ЛГ; 2 – ХОБЛ и АГ без тяжелой ЛГ; 3 – ХОБЛ, 4 – АГ.

Рисунок 7.3.2 – Пятилетняя выживаемость в связи с наличием сердечно-сосудистой патологии. Стратификация по тяжести ЛГ

При стратификации по частоте обострений (рис. 7.3.3) наименьшей была выживаемость в подгруппе пациентов с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ с редкими обострениями ХОБЛ – 87,1 %, в подгруппе с частыми обострениями ХОБЛ – 92,2 %, в больных ХОБЛ с редкими обострениями – 97,9 %, с частыми обострениями – 95,7 % (p = 0,02).



Примечание: + – цензурированный случай; ○ – завершенный случай; 1 – ХОБЛ с редкими обострениями и АГ; 2 – ХОБЛ с частыми обострениями и АГ; 3 – ХОБЛ с редкими обострениями; 4 – ХОБЛ с частыми обострениями; 5 – АГ.

Рисунок 7.3.3 – Пятилетняя выживаемость в связи с наличием сердечно-сосудистой патологии. Стратификация по частоте обострений

В подгруппах с частыми обострениями выживаемость была выше общей – в этих подгруппах часть летальных исходов была обусловлена респираторными причинами.

В однофакторном регрессионном анализе с пятилетней выживаемостью в зависимости от наличия кардиоваскулярной патологии у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ были ассоциированы (Прил., табл. 7.3.2) параметры, характеризующие тяжесть одышки и функцию легких: ТШХ (увеличение расстояния, проходимого больным за 6 минут на 1 м уменьшает вероятность смерти в течение 5 лет на 2 %) и mMRC (увеличение счета на 1 балл увеличивает вероятность смерти в течение 5 лет в 4,5 раза), кашель (увеличение интенсивности на 1 см по ВАШ уменьшает вероятность смерти в течение 5 лет в 1,6 раза), ООЛ (увеличение на 1 % увеличивает вероятность смерти в течение 5 лет на 5,4 %), ООЛ/ОЕЛ (увеличение на 1 увеличивает вероятность смерти в течение 5 лет на 9,6 %), PaO_2 (увеличение на 1 мм рт. ст. уменьшает вероятность

смерти в течение 5 лет на 9,9 %), состояние гемодинамики малого круга кровообращения и структурно-функциональные изменения правых отделов сердца: СДЛА (увеличение на 1 мм рт. ст. увеличивает вероятность смерти в течение 5 лет на 8,5 %), ЛСС (увеличение на 1 дин/с/см$^{-5}$ увеличивает вероятность смерти в течение 5 лет на 1 %), толщина передней стенки правого желудочка (увеличение на 1 мм увеличивает вероятность смерти в течение 5 лет в 29 раз), IVRT правого желудочка (увеличение на 1 мс увеличивает вероятность смерти в течение 5 лет в 1,8 раза).

Из молекулярных факторов значимыми предикторами пятилетней выживаемости в связи с наличием сердечно-сосудистых заболеваний были: MCP-1 (увеличение на 1 пг/мл увеличивает вероятность смерти в течение 5 лет на 12,6 %), MIP-1 β (увеличение на 1 пг/мл увеличивает вероятность смерти в течение 5 лет на 19,4 %) и MMP-9 (увеличение на 1 нг/мл увеличивает вероятность смерти в течение 5 лет в 1,5 раз), продукта перекисного окисления липидов с вазоконстрикторным эффектом 8-изо-PGF2α (увеличение на 1 пг/мл увеличивает вероятность смерти в течение 5 лет на 30,5 %), вазоконстриктора уротензина 1 (увеличение на 1 нг/мл увеличивает вероятность смерти в течение 5 лет в 2,9 раза), вазодилататора оксида азота (увеличение на 1 мкмоль/л уменьшает вероятность смерти в течение 5 лет на 6,4 %), компонентов РААС – ангиотензина 1 (увеличение на 1 пг/мл увеличивает вероятность смерти в течение 5 лет на 23 %), ангиотензина 2 (увеличение на 1 пг/мл увеличивает вероятность смерти в течение 5 лет на 15,2 %), фактора, ингибируемого АПФ N‑ацетил Ser‑Asp-Lys-Pro (увеличение на 1 нмоль/л уменьшает вероятность смерти в течение 5 лет в 2 раза).

Также предикторами пятилетней выживаемости в группе пациентов с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ были традиционные сердечно-сосудистые факторы риска: вариабельность ДАД ночью (увеличение на 1 мм рт. ст. увеличивает вероятность смерти в течение 5 лет в 6 раз), ИММЛЖ (увеличение на 1 г/см^2 увеличивает вероятность смерти в течение 5 лет на 2,2 %), индекс атерогенности (увеличение на 1 увеличивает вероятность смерти в течение 5 лет в

2 раза), курение (увеличивает вероятность смерти в течение 5 лет в 4,5 раза), суточный профиль АД – «non-dipper» (увеличивает вероятность смерти в течение 5 лет в 8,5 раз) и ТИМ/Д общей сонной артерии (увеличение на 0,1 увеличивает вероятность сердечно-сосудистой смерти на 9,8 %).

Были прогностически значимы параметры, характеризующие функциональное состояние микроциркуляторного русла: базальный уровень ПМ (увеличение на 1 перф.ед. уменьшает вероятность смерти в течение 5 лет в 5 раз), реакция кожного кровотока в дыхательной пробе (увеличение на 1 пф.ед. увеличивает вероятность смерти в течение 5 лет на 14 %) и в окклюзионной пробе (увеличение на 1 пф.ед. увеличивает вероятность смерти в течение 5 лет на 0,7 %), отношение ПМ при нагревании к его исходному уровню (увеличение на 1 пф.ед. уменьшает вероятность смерти в течение 5 лет на 79 %).

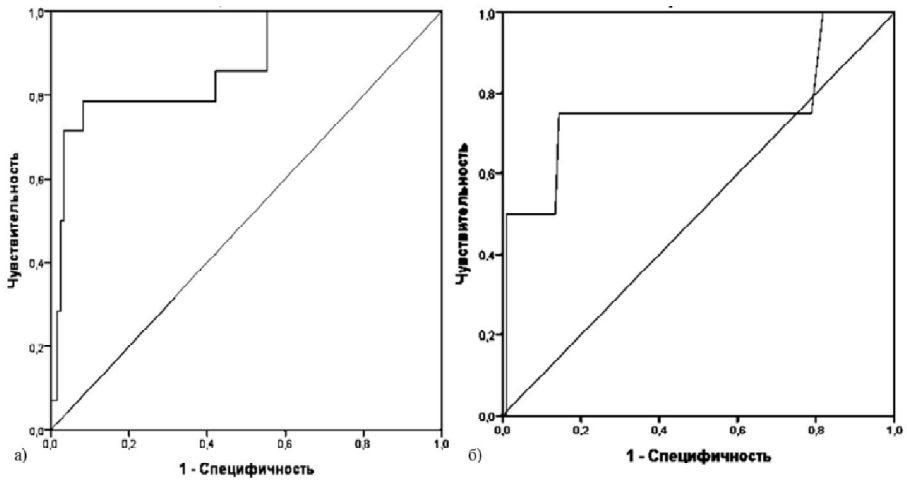
Активная клеточная масса, концентрации RANTES, нейтрофильной эластазы сыворотки, 8 OHdG, которые являлись предикторами общей пятилетней выживаемости по результатам однофакторного анализа, не имели прогностического значения относительно выживаемости в связи с наличием сердечно-сосудистой патологии.

В группе ХОБЛ с пятилетней сердечно-сосудистой смертностью были ассоциированы факт курения (увеличивает вероятность смерти от сердечно-сосудистых событий в 10 раз), MCP-1 (увеличение на 1 пг/мл увеличивает вероятность сердечно-сосудистой смерти в течение 5 лет на 3 %), частота тяжелых обострений (увеличение на 1 в год увеличивает вероятность сердечно-сосудистой смерти в течение 5 лет в 4 раза), соответствие критериям группы D по классификации GOLD 2017 (увеличивает вероятность сердечно-сосудистой смерти в течение 5 лет в 10,6 раза), концентрация ФНО α в сыворотке (увеличение на 1 пг/мл увеличивает вероятность сердечно-сосудистой смерти в течение 5 лет в 1,3 раза), концентрация IL1 β в сыворотке (увеличение на 1 пг/мл увеличивает вероятность сердечно-сосудистой смерти в течение 5 лет в 1,3 раза), концентрация фибриногена плазмы (увеличение на 1 г/л увеличивает вероятность сердечно-сосудистой смерти в течение 5 лет в 6,5 раз).

Так как в группе АГ причиной всех летальных исходов были сердечно-сосудистые заболевания, то предикторы пятилетней сердечно-сосудистой выживаемости в этой группе одновременно являлись предикторами общей пятилетней выживаемости.

Во множественном регрессионном анализе наиболее значимыми предикторами пятилетней выживаемости в зависимости от наличия кардиоваскулярной патологии в группе пациентов с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ были базальный уровень показателя микроциркуляции (B = –1,51, стандартная ошибка 0,542, exp(B) = 0,22, p = 0,005), концентрация ангиотензина II в плазме (B = 0,11, стандартная ошибка = 0,036, exp(B) = 1,11, p = 0,002), концентрация ММР 9 в сыворотке (B = 3,71, стандартная ошибка = 1,466 , exp(B) = 40,9, p = 0,01) и парциальное напряжение кислорода в артериальной крови (B = –0,05, стандартная ошибка = 0,016, exp(B) = 0,95, p = 0,002), значимость модели p = 0,0001.

В группе ХОБЛ наиболее значимыми предикторами пятилетней выживаемости в зависимости от наличия сердечно-сосудистых заболеваний были частота тяжелых обострений на больного в год (B = 1,54, стандартная ошибка = 0,639, exp(B) = 4,68, p = 0,016) и концентрация фибриногена плазмы (B = 1,79, стандартная ошибка = 0,816, exp(B) = 5,99, p = 0,028), значимость модели p = 0,002.



Примечание: а – ROC кривая оценки практической значимости прогноза пятилетней сердечно-сосудистой выживаемости больных ХОБЛ и АГ; б – ROC кривая оценки практической значимости прогноза пятилетней сердечно-сосудистой выживаемости больных ХОБЛ.

Рисунок 7.3.4 – Результаты ROC анализа прогноза пятилетней выживаемости в связи с наличием сердечно-сосудистой патологии

Практическая значимость многофакторного прогноза для группы пациентов с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ: площадь под ROC кривой 0,87, при значении прогноза равном или меньшем –5,94 чувствительность составляет 78,9 %, специфичность – 70,2 %; для группы ХОБЛ площадь под ROC кривой 0,76, при значении прогноза равном и меньшем 10,64 чувствительность 75 %, специфичность 85,6 %.

Таким образом, коморбидная АГ увеличивает вероятность сердечно-сосудистой смерти у больных ХОБЛ. Пятилетняя выживаемость в зависимости от сердечно-сосудистой патологии в группе пациентов с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ, помимо хорошо известных факторов риска, была ассоциирована с легочной гипертензией, структурно-функциональными нарушениями правых отделов сердца, легочной гиперинфляцией и нарушениями микроциркуляции, которые при взаимодействии вызывали хроническую гипоксемию тканей. Ассоциация с пятилетней выживаемостью больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ высоких концентраций вазоконстриктора уротензина 2,

компоненов РААС – ангиотензина 1 и 2 и фактора, ингибируемого АПФ, одновременно с компонентами воспалительных реакций (MCP-1,MIP-1 β, MMP 9) и продукта перекисного окисления липидов – 8-изо-PGF2α, позволяют предположить возможные молекулярные механизмы формирования выраженного сосудистого компонента.

При ХОБЛ без АГ средней тяжести нет хронической гипоксемии и в этих условиях развитие сердечно-сосудистых катастроф связано, прежде всего, с системным воспалением, вызывающим нестабильность атеросклеротических бляшек (с общей пятилетней выживаемостью были ассоциированы клинические и лабораторные проявления системного воспаления, и не были ассоциированы вентиляционные нарушения и газовый состав крови), а на общую выживаемость влияют и воспаление, и вентиляционные нарушения.

Таким образом, различия общей и сердечно-сосудистой выживаемости и их предикторов в сравниваемых группах пациенов может быть следствием различий биомеханизмов формирования фенотипа ХОБЛ в сочетании с АГ и ХОБЛ без коморбидности.

РЕЗЮМЕ

На основании проведенного регрессионного межсистемного анализа по интегральной оценке клинических, функциональных, молекулярных и генетических предикторов получены дополнительные диагностические критерии фенотипа ХОБЛ в сочетании с АГ и его субфенотипов – с тяжелой легочной гипертензией и частыми обострениями ХОБЛ. Значимыми диагностическими критериями для фенотипа ХОБЛ в сочетании с АГ явились параметры, отражающие тяжесть обострений (число госпитализаций в связи с обострением ХОБЛ в течение года, АКМ) и симптомов (CAT), низкое качество жизни (SGRQ), значительную статическую гиперинфляцию легких (ООЛ/ОЕЛ), тяжесть легочной гипертензии (ЛСС, СДЛА) и гипоксемии (PaO2), отклонения в морфо-функциональных показателях сердца (толщина передней стенки правого желудочка, IVRT, Tei, ИММЛЖ), системной гемодинамики и микроциркуляции

(«non-dipper», ТИМ/Д в общей сонной артерии, базальный уровень ПМ), концентраций компонентов РААС (ангиотензин 1 и 2), маркеров эндотелиальной дисфункции (оксида азота, вазодилататора 6-кето-простагландина F1α, протектора против гипертрофии кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток салусина α, антипротеазы SLPI. оксидативного стресса и АОЗ(8-изо-PGF2α, 8 OHdG, Cu/ZnSOD), факторов воспаления (провоспалительных цитокинов ФНО α, хемоаттрактантов MCP 1 и RANTES, белков острой фазы пентраксина 3 и фибриногена, цитокина завершающей фазы воспаления FGF 2, фактора гипертрофии кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток кардиотрофина 1, протеиназ ММР 2 и ММР 1, нейтрофильной эластазы, ММР 9).

Клинико-функциональными диагностическими критериями субфенотипа ХОБЛ при наличии тяжелой легочной гипертензии и в сочетании с АГ явились параметры, отражающие тяжесть ЛГ как основной признак субфенотипа, гипоксемию, низкую переносимость физических нагрузок, низкое качество жизни (число госпитализаций в связи с обострением ХОБЛ в течение года, СДЛА, PaO_2,ТШХ, SGRQ, ООЛ/ОЕЛ, толщина передней стенки правого желудочка, IVRT, Tei); для молекулярного эндотипа ХОБЛ в сочетании с АГ с тяжелой ЛГ значимыми являлись параметрами концентрации уротензина, ангиотензина 1 и 2, маркера оксидативного стресса с повреждением мембран 8-изо-PGF2α, макрофагальных хемоаттрактантов MCP 1 и RANTES, провоспалительного цитокина MIP-1 β, острофазового белка фибриногена, минимальными концентрациями вазодилататора оксида азота, фактора, ингибируемого АПФ, и фактора, ингибирующего гипертрофию кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток салусина α.

Клинико-функциональными диагностическими критериями субфенотипа ХОБЛ с частыми обострениями и в сочетании с АГ была тяжесть симптомов (CAT), низкое качество жизни (SGRQ), значительная статическая гиперинфляция легких (ООЛ/ОЕЛ, АКМ), ограничение воздушного потока (снижение ОФВ1 % в течение года,), нарушения со стороны гемоциркуляции (ИММЛЖ, ТИМ/Д), системы оксиданты-антиоксиданты (8-изо-PGF2α), эндотелиальной дисфункции

(тромбоксан В2, кардиотрофин 1, пентраксин 3, NO, салусин α), значительные системные проявления воспаления (фибриноген, sVCAM, ФНОα, MCP 1, MIP-1 β, FGF 2).

Ведущей причиной смерти больных во всех исследуемых группах были сердечно-сосудистые заболевания, при этом вероятность смерти от сердечно‑сосудистых причин выше при фенотипе ХОБЛ в сочетании с АГ. Наименьшая общая и выживаемость, обусловленная наличием сердечно‑сосудистых заболеваний, наблюдается у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ с тяжелой легочной гипертензией.

Регрессионный анализ показал качественное отличие факторов, ассоциированных с выживаемостью больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ: предикторами общей и сердечно-сосудистой выживаемости были гипоксемия (PaO_2), а также клинико-функциональные показатели и симптомы, патогенетически взаимосвязанные с гипоксемией — ТШХ, mMRC, АКМ, ООЛ, ООЛ/ОЕЛ, СДЛА, ЛСС, толщина передней стенки правого желудочка, IVRT правого желудочка. Другой особенностью фенотипа ХОБЛ в сочетании с АГ была ассоциация выживаемости и нарушения микроциркуляции, оцененного по базальному уровню ПМ, реакции кожного кровотока в дыхательной и окклюзионной пробах.

Традиционные факторы сердечно-сосудистого риска (факт курения, индекс атерогенности) и факторы риска, связанные с системной гипертензией, такие как высокая вариабельность ДАД ночью, суточный профиль АД «non-dipper», наличие ремоделирования левого желудочка и крупных сосудов (ИММЛЖ, ТИМ/Д) дополнительно ухудшали прогноз больных коморбидной патологией.

При фенотипе ХОБЛ в сочетании с АГ, в отличие от ХОБЛ без АГ, выживаемость не была ассоциирована с частотой тяжелых обострений, а также с соответствием больного одной из групп по классификации ABCD. В отличие от группы АГ, в группе пациентов с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ уровни АД не были предикторами выживаемости.

ГЛАВА 8 ОПТИМИЗАЦИЯ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ ХОБЛ С УЧЕТОМ ФЕНОТИПИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ КОМОРБИДНОСТИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

При ХОБЛ и АГ наблюдали высокую вероятность обострений, требующих только усиления бронхолитической терапии, равно как и обострений, требующих госпитализации, протекающих с тяжелой дыхательной недостаточностью и низкую вероятность обострений, требующих антибактериальной терапии, что позволяет в этой подгруппе больных ожидать эффективного снижения частоты обострений в результате усиления бронходилатации.

Не менее важным является и выбор для больных ХОБЛ, коморбидной с АГ бронхолитиков, наиболее безопасных относительно нежелательного воздействия на сердечно-сосудистую систему. В настоящее время кардиобезопасность ДДАХЭ изучена лучше, чем ДДБА и показана не только низкая частота нежелательных сердечно-сосудистых явлений, но и снижение сердечно-сосудистой смертности на фоне приема ДДАХЭ. Целесообразно исследование эффективности и безопасности терапии ДДАХЭ пролонгированного действия аклидиния бромидом и БРА телмисартаном у больных ХОБЛ, коморбидной с АГ.

8.1 Исходная клиническая и медикаментозная характеристика фенотипа ХОБЛ в сочетании с артериальной гипертензией

Исходная характеристика больных представлена в таблице 8.1.1. Группы оказались сопоставимы по ОФВ1, демографическим характеристикам (возрасту, полу), доле курильщиков и значению индекса пачка-лет, длительности ХОБЛ, потребности в препаратах неотложной помощи при бронхообструктивном синдроме, длительности АГ, САД и ДАД.

Таблица 8.1.1 – Исходная характеристика больных интервенционного этапа исследования

Параметр	ХОБЛ в сочетании с АГ с тяжелой ЛГ n = 18		ХОБЛ в сочетании с АГ без тяжелой ЛГ n = 52		ХОБЛ n = 60		АГ n = 31	p
	Акли + телми n = 9	Тио + телми n = 9	Акли + телми n = 26	Тио + телми n = 26	Акли n = 30	Тио Акли n = 30	Телми n = 31	
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Возраст, лет	53 (47; 62)	55 (48; 58)	56 (50; 60,5)	55 (46,75; 64,25)	54 (47; 57,25)	54 (46; 57)	55 (50; 64)	0,648
Пол Мужчин,n (%) Женщин,n (%)	6 (66,7) 3(33,3)	6 (66,7) 3(33,3)	18 (69,2) 8(30,8)	19 (73,1) 7(26,9)	21 (70,0) 9(30,0)	20 (67) 10 (33)	22 (71) 9 (29)	0,080
Раса: европеоиды n (%)	9 (100)	9 (100)	26 (100)	26 (100)	30 (100)	30 (100)	31 (100)	1,0
Курящих, n (%)	8 (88,9)	7 (77,8)	22 (84,6)	23 (88,5)	25 (83,3)	26 (86,7)	25 (80,6)	0,121
Индекс пачка-лет для курящих	14,5 ± 3,81	12,8 ± 2,19	14,2 ± 3,31	13,9 ± 3,66	13,4 ± 2,96	13,8 ± 2,95	13,3 ± 3,12	0,502
Длительность АГ, лет	6,9 ± 2,97	6,1 ± 2,10	6,7 ± 2,60	6,5 ± 2,69	Не приме-нимо	Не приме-нимо	6,5 ± 2,50	0,462
Длительность ХОБЛ, лет	7,9 ± 1,77	6,5 ± 2,00	7,7 ± 2,48	6,4 ± 2,04	6,3 ± 2,43	6,4 ± 2,36	Не приме-нимо	0,799
Группа А, n (%)	–	—	—	—	—	—	Не приме-нимо	1,0
Группа В, n (%)	7 (77,8)	8 (88,9)	15 (57,7)	14 (53,8)	6 (20,0)	5 (16,7)	Не приме-нимо	0,02
Группа С, n (%)	—	—	1 (3,8)	1 (3,8)	1 (3,3)	1 (3,3)	Не приме-нимо	0,05
Группа D, n (%)	2 (22,2)	1 (11,1)	10 (38,5)	11(42,4)	23 (76,7)	24 (80,0)	Не приме-нимо	0,03
PaO2, мм рт. ст.	60,8 ± 1,99	59,9 ± 2,50	76,2 ± 0,69	76,5 ± 0,65	84,0 ± 1,04	84,3 ± 0,92	90,8 ± 0,38	< 0,0001[5],[6],[9]

Параметр	ХОБЛ в сочетании с АГ с тяжелой ЛГ n = 18		ХОБЛ в сочетании с АГ без тяжелой ЛГ n = 52		ХОБЛ n = 60		АГ n = 31	p
	Акли + телми n = 9	Тио + телми n = 9	Акли + телми n = 26	Тио + телми n = 26	Акли n = 30	Тио Акли n = 30	Телми n = 31	
1	2	3	4	5	6	7	8	9
ОФВ1, постбронходилататорная, %	66,6 ± 2,13	65,1 ± 2,8	64,5 ± 0,92	63,3 ± 0,86	66,5 ± 1,18	65,1 ± 0,85	Не применимо	0,085
ОФВ1постбронходилататорная, л	2,359 + 0,1800	2,337 ± 0,2373	2,406 + 0,0792	2,438 ± 0,0700	2,270 ± 0,0786	2,535 ± 0,1098	Не применимо	0,586
ОФВ1, пребронходилататорная, %	62,5 ± 2,08	61,0 ± 2,49	62,4 ± 0,91	61,6 ± 0,93	63,2 ± 0,91	62,3 ± 1,27	Не применимо	0,214
ОФВ1 пребронходилататорная, л	2,194 ± 0,1833	2,115 ± 0,2151	2,318 ± 0,0763	2,246 ± 0,0737	2,165 ± 0,0819	2,385 ± 0,1195	Не применимо	0,185
ОФВ1/ФЖЕЛ	0,65 + 0,015	0,64 + 0,022	0,66 + 0,015	0,65 + 0,034	0,65 + 0,039	0,65 + 0,052	Не применимо	0,426
Инспираторная емкость, %	50,4 ± 1,30	49,4 ± 1,53	50,0 ± 1,17	52,0 ± 1,25	57,7 ± 1,10	58,4 ± 1,04	Не применимо	$0,035^{5,6}$
Инспираторная емкость, л	1,824 ± 0,0563	1,842 ± 0,0663	1,927 ± 0,0516	1,906 ± 0,0565	2,248 ± 0,0473	2,288 ± 0,0571	Не применимо	$0,015^{5,6}$
mMRC, баллы	2,3 ± 0,17	2,6 ± 0,18	1,8 ± 0,08	1,9 ± 0,10	1,4 ± 0,12	1,5 ± 0,09	Не применимо	$< 0,0001^{5,6,9}$
ТШХ, м	292,0 ± 14,53	289,4 ± 16,13	362,6 ± 3,31	360,5 ± 4,75	385,8 ± 6,65	390,8 ± 3,85	Не применимо	$< 0,0001^{5,6,9}$
SGRQ, баллы	71,1 ± 3,80	69,2 ± 4,07	55,7 ± 1,94	59,1 ± 1,71	40,8 ± 2,36	43,3 ± 2,18	Не применимо	$< 0,0001^{5,6,9}$
СДЛА, мм рт. ст.	43,6 ± 2,11	40,4 ± 1,28	28,2 ± 1,02	26,3 ± 0,98	23,8 ± 1,48	21,5 ± 0,91	20,3 ± 0,34	$< 0,0001^{5,6,9}$

Параметр	ХОБЛ в сочетании с АГ с тяжелой ЛГ n = 18		ХОБЛ в сочетании с АГ без тяжелой ЛГ n = 52		ХОБЛ n = 60		АГ n = 31	p
	Акли + телми n = 9	Тио + телми n = 9	Акли + телми n = 26	Тио + телми n = 26	Акли n = 30	Тио Акли n = 30	Телми n = 31	
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Применение сальбутамола, число доз в день на 1 больного	9,4 ± 0,33	8,2 ± 0,39	8,5 ± 1,16	8,9 ± 1,14	9,1 ± 0,19	8,8 ± 0,19	Не применимо	< 0,0001[5,6]
Больных с любыми обострениями за предшествующие 6 мес, n (%)	1 (5,6)	2 (11)	23 (88)	21 (81%)	20 (70)	21 (66)	Не применимо	< 0,0001[5]
Больных, госпитализированных в связи с обострением ХОБЛ за предшествующие 6 мес, n (%)	1 (5,6)	1 (5,6)	11 (42,3)	16 (61,5)	11 (36)	10 (33)	Не применимо	< 0,0001[5]
Больных с обострениями, потребовавшими только усиления бронхолитической терапии, за предшествующие 6 мес, n (%)	—	1 (5,6)	6 (23,1)	5 (19,2)	8 (26,6)	7 (23,3)	Не применимо	< 0,0001[5,6]
Больных с обострениями, потребовавшими назначения системных ГКС, n (%)	1 (5,6)	1 (5,6)	12 (46,2)	15 (57,7)	9 (30)	7 (23,3)	Не применимо	< 0,0001[5]

Параметр	ХОБЛ в сочетании с АГ с тяжелой ЛГ n = 18		ХОБЛ в сочетании с АГ без тяжелой ЛГ n = 52		ХОБЛ n = 60		АГ n = 31	p
	Акли + телми n = 9	Тио + телми n = 9	Акли + телми n = 26	Тио + телми n = 26	Акли n = 30	Тио Акли n = 30	Телми n = 31	
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Больных с обострениями, потребовавшими назначения антибактериальной терапии n (%)	—	—	6 (23,1)	9 (34,6)	11 (36)	10 (33)	Не применимо	$< 0{,}0001^{5}$
ПМ, базальный уровень, перф.ед.	2,58 ± 0,17	2,06 ± 0,06	3,07 ± 0,09	3,16 ± 0,05	4,7 ± 0,03	4,7 ± 0,03	4,02 ± 0,05	$< 0{,}0001^{5,6,7,8,9}$,
ДП РКК, %	52,7 ± 1,11	51,7 ± 1,73	43,3 ± 2,06	43,4 ± 2,07	28,8 ± 1,18	28,7 ±1,17	26,0 ± 1,19	$< 0{,}0001^{5,6,7,8,9}$,
САД, мм рт. ст.	150,3 ± 3,50	153,1 ± 4,08	150,5 ± 3,65	149,4 ± 3,83	Не применимо	Не применимо	152,0 ± 4,28	0,095
ДАД, мм рт. ст.	103,7 ± 4,02	106,9 ± 4,23	104,5 ± 3,84	105,5 ± 3,57	Не применимо	Не применимо	97,9 ± 2,83	0,570
Вариабельность САД днем, мм рт. ст.	19,1 ± 0,34	18,1 ± 0,29	16,6 ± 0,10	16,1 ± 0,11	Не применимо	Не применимо	16,0 ± 0,14	$< 0{,}0001^{7,8,9}$
Вариабельность САД ночью, мм рт. ст.	18,2 ± 0,22	17,8 ± 0,28	16,2 ± 0,08	16,3 ± 0,09	Не применимо	Не применимо	15,7 ± 0,17	$< 0{,}0001^{7,8,9}$
Вариабельность ДАД днем, мм рт. ст.	16,6 ± 0,18	16,4 ± 0,17	15,8 ± 0,19	15,1 ± 0,16	Не применимо	Не применимо	13,8 ± 0,15	$< 0{,}0001^{7,8,9}$
Вариабельность ДАД ночью, мм рт. ст.	15,6 ± 0,75	15,3 ± 0,32	14,1 ± 0,23	13,6 ± 0,14	Не применимо	Не применимо	12,5 ± 0,21	$< 0{,}0001^{7,8,9}$
dipper, n(%)	2 (22,2)	1 (11,1)	14 (53,9)	13 (50,0)	Не применимо	Не применимо	19 (61,3)	$< 0{,}0001^{7,8,9}$

Параметр	ХОБЛ в сочетании с АГ с тяжелой ЛГ n = 18		ХОБЛ в сочетании с АГ без тяжелой ЛГ n = 52		ХОБЛ n = 60		АГ n = 31	p
	Акли + телми n = 9	Тио + телми n = 9	Акли + телми n = 26	Тио + телми n = 26	Акли n = 30	Тио Акли n = 30	Телми n = 31	
1	2	3	4	5	6	7	8	9
non-dipper, n (%)	6 (66,7)	7 (77,8)	11 (42,3)	11 (42,3)	Не применимо	Не применимо	11 (35,5)	$< 0{,}0001^{7,8,9}$
overdipper, n (%)	—	—	—	—	Не применимо	Не применимо	—	1,0
night-picker, n (%)	1 (11,1)	1 (11,1)	1 (3,8)	2 (7,7)	Не применимо	Не применимо	1 (3,2)	0,4

Примечания:

1 – различия достоверны между всеми подгруппами;

2 – различия достоверны между подгруппами терапии аклидинием и тиотропием в группе ХОБЛ в сочетании с АГ с тяжелой ЛГ;

3 – различия достоверны между подгруппами терапии аклидинием и тиотропием в группе ХОБЛ в сочетании с АГ без тяжелой ЛГ;

4 – различия достоверны между подгруппами терапии аклидинием и тиотропием в группе ХОБЛ;

5 – различия достоверны между группами ХОБЛ в сочетании с АГ с тяжелой ЛГ и ХОБЛ;

6 – различия достоверны между группами ХОБЛ в сочетании с АГ без тяжелой ЛГ и ХОБЛ;

7 – различия достоверны между группами ХОБЛ в сочетании с АГ с тяжелой ЛГ и АГ;

8 – различия достоверны между группами ХОБЛ в сочетании с АГ без тяжелой ЛГ и АГ;

9 – различия достоверны между группами ХОБЛ в сочетании с АГ с тяжелой ЛГ и ХОБЛ и АГ без тяжелой ЛГ.

Группы пациентов с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ и тяжелой ЛГ, ХОБЛ в сочетании с АГ без тяжелой ЛГ, ХОБЛ – различались по значениям инспираторной емкости легких, mMRC, результатам ТШХ, SGRQ, СДЛА, базальному уровню ПМ, реакции кожного кровотока в дыхательной пробе.

Группы ХОБЛ в сочетании с АГ и тяжелой ЛГ, ХОБЛ в сочетании с АГ без тяжелой ЛГ, АГ различались по значениям вариабельности САД и ДАД,

суточному профилю АД, базальному уровню ПМ, реакции кожного кровотока в дыхательной пробе, в связи с чем исходные значения этих показателей включали в модель ANCOVA в качестве ковариат при оценке различий эффективности терапии между группами. Подгруппы терапии аклидинием и тиотропием групп ХОБЛ в сочетании с АГ и тяжелой ЛГ, ХОБЛ в сочетании с АГ без тяжелой ЛГ, ХОБЛ достоверно не различались по перечисленным показателям.

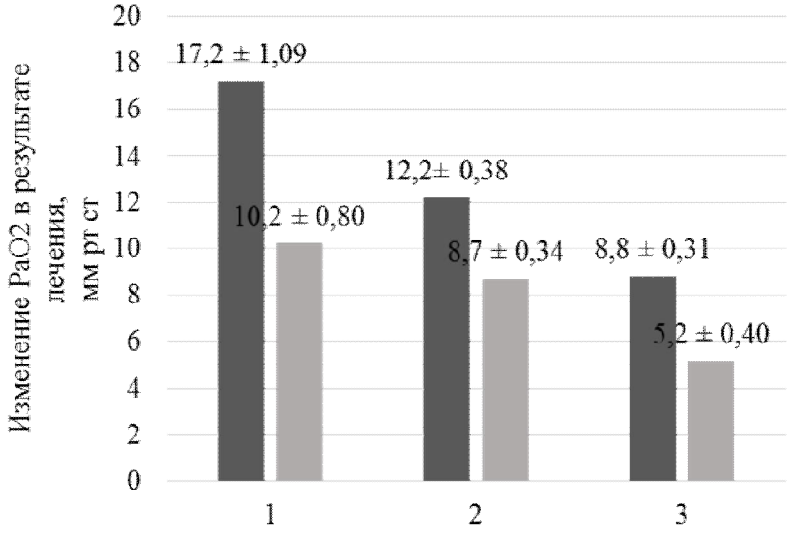
Больные ХОБЛ, соответствующие категориям C или D (n = 75), дополнительно получали ИГКС + ДДБА (симбикорт).

Больным АГ, не достигшим на фоне приема телмисартана целевого уровня АД 135/85 мм рт. ст. при самоконтроле АД, назначали второй гипотензивный препарат, антагонист кальция дигидропиридинового ряда — амлодипин. Назначение второго гипотензивного препарата потребовалось 16 (51,6 %) больным группы АГ, 13 (25 %) больным группы ХОБЛ в сочетании с АГ без тяжелой ЛГ и 3 (16,7 %) больным группы ХОБЛ в сочетании с АГ с тяжелой ЛГ. В дальнейшем третий гипотензивный препарат, диуретик гипотиазид был добавлен к терапии телмисартаном и амлодипином у 3 больных группы АГ (9,7 %), двоим из них (6,5 %) потребовалось назначение четвертого гипотензивного препарата (бета-блокатор бисопролол).

8.2 Результаты лечения ХОБЛ с учетом фенотипических особенностей коморбидности с артериальной гипертензией

Через 6 месяцев лечения парциальное напряжение кислорода в артериальной крови увеличилось как в подгруппах аклидиния, так и в подгруппах тиотропия, но в подгруппах аклидиния прирост PaO_2 был значимо больше (рис. 8.2.1). Эта закономерность прослеживалась во всех группах больных ХОБЛ, при этом наибольший прирост PaO_2 при лечении аклидинием наблюдали в группе ХОБЛ в сочетании с АГ с тяжелой ЛГ (с $60,7 \pm 1,99$ до $78 \pm 1,05$ мм рт. ст., $p = 0,007$), промежуточный – в группе ХОБЛ в сочетании с АГ без тяжелой ЛГ (с $76,2 \pm 0,69$ до $88,4 \pm 0,76$ мм рт. ст., $p > 0,0001$), наименьший – в группе ХОБЛ без

АГ (с 84,0 ± 1,04 до 92,8 ± 1,17 мм рт. ст., p > 0,0001). При лечении тиотропием PaO_2 увеличился у больных ХОБЛ в сочетании с АГ с тяжелой ЛГ с 59,9 ± 2,50 мм рт ст до 72,1 ± 2,16 мм рт. ст., p = 0,008, у больных ХОБЛ в сочетании с АГ без тяжелой ЛГ с 76,5 ± 0,65 до 85,1 ± 0,77 мм рт. ст.,p > 0,0001, у больных ХОБЛ с 84,3 ± 0,92 до 89,6 ± 0,90 мм рт. ст., p > 0,0001.



Примечание: ■ – подгруппа терапии аклидинием и телмисартаном; ■ – подгруппа терапии тиотропием и телмисартаном; 1 – ХОБЛ в сочетании с АГ с тяжелой ЛГ; 2 – ХОБЛ в сочетании с АГ без тяжелой ЛГ; 3 – ХОБЛ.

Рисунок 8.2.1 – Изменение парциального напряжения кислорода в артериальной крови в результате лечения

В множественной линейной регрессионной модели прогностически значимыми факторами для увеличения PaO2 в результате лечения были: терапия аклидинием и телмисартаном (бета 0,497, p < 0,0001), наличие у больного ХОБЛ коморбидной АГ (бета 0,158, p = 0,045), исходное значение СДЛА (бета 0,175, p = 0,013), исходное значение результата ТШХ (бета –0,162, p = 0,023). Линейная взаимосвязь имеет следующий вид: Изменение

PaO_2 = 10,476 + 4,283 • акли/телми + 1,209 • ХОБЛ/АГ + 0,077 СДЛА –

0,014 • ТШХ

где: акли/телми – терапия аклидинием и телмисартаном;

ХОБЛ/АГ – коморбидная форма патологии ХОБЛ в сочетании с АГ;

СДЛА – исходное значение СДЛА, мм рт. ст.;

ТШХ – исходное значение результата теста 6-минутной ходьбы, м.

Показатели качества регрессионной модели: R = 0,779, $R^2 = 0,607$, R^2, поправленный на авторешаемость, = 0,594.

Следовательно, вероятность увеличения PaO_2 в результате лечения наибольшая у больных ХОБЛ в сочетании с АГ с высокими исходными значениями СДЛА и низкими исходными значениями результатов ТШХ при лечении аклидинием и телмисартаном. При значении решения уравнения регрессии, равном или меньшем 8,157 вероятность увеличения PaO_2 на 10 мм рт. ст. составляет 82 %. Площадь под ROC-кривой 0,81.

Таким образом, в результате исследования достигнута первичная конечная точка: терапия аклидинием и телмисартаном эффективнее комбинации тиотропия и телмисартана уменьшала гипоксемию, наибольший эффект получен у больных фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ с тяжелой ЛГ. Уменьшение гипоксемии на фоне бронходилатационной терапии связано, прежде всего, с улучшением вентиляционной функции легких. Так как исследование газового состава артериальной крови проводили утром перед очередной ингаляцией бронхолитика, то полученные данные подтверждают, что аклидиний, но не тиотропий, обеспечивает эффективную бронходилатацию в течение суток. Выявленные особенности бронхолитического эффекта аклидиния определяют дополнительные показания к его применению при фенотипе ХОБЛ, для которого характерна клинически и прогностически значимая гипоксемия — при ХОБЛ в сочетании с АГ и тяжелой ЛГ.

Изменение симптомов ХОБЛ и функции легких в результате коррекции терапии с учетом фенотипа представлены в таблицах 8.2.1 и 8.2.2.

Таблица 8.2.1 – Динамика вторичных конечных точек – симптомов ХОБЛ, показателей функции легких, среднего давления в легочной артерии

Параметр	Аклидиний + телмисартан		p	Тиотропий + телмисартан		p
	До лечения	После лечения		До лечения	После лечения	
1	2	3	4	5	6	7
ХОБЛ и АГ с тяжелой ЛГ						
ОФВ1 пре-бронходилата-торная, %	62,5 ± 2,08	68,4 ± 2,25	0,007	61,0 ± 2,49	64,7 ± 2,53	0,008
ОФВ1 пост-бронходилата-торная, %	66,6 ± 2,13	73,1 ± 2,00	0,008	65,1 ± 2,8	68,6 ± 2,76	0,005
ОФВ1 пре-бронходилата-торная, л	2,194 ± 0,1833	2,532 ± 0.1787	0,008	2,115 ± 0,2151	2,246 ± 0,2151	0,007
ОФВ1 пост-бронходилата-торная, л	2,359 ± 0,1800	2,599 ± 0,1760	0,007	2,337 ± 0,2373	2,466 ± 0,2379	0,008
Инспираторная емкость, %	50,4 ± 1,30	55,1 ± 1,18	0,005	49,4 + 1,53	50,8 ± 1,34	0,05
Инспираторная емкость, л	1,824 ± 0,0563	1,937 + 0,0575	0,006	1,842 + 0,0663	1,944 + 0,0673	0,001
СДЛА, мм рт. ст.	43,6 ±2,11	33,1 ± 2,06	0,004	40,4 ± 1,28	31,5 ± 1,27	0,001
mMRC, баллы	2,3 ± 0,17	0,8 ±0,15	0,0001	2,6 ± 0,18	1,4 ± 0,24	0,002
ТШХ, м	292,0 ± 14,53	373,1 ± 15,78	0,0001	289,4 ± 16,13	336,7 ± 15,74	0,003
SGRQ, баллы	71,1 ± 3,80	60,7 ± 4,09	0,0001	69,2 ± 4,07	63,6 ± 4,07	0,0001
Применение сальбутамола, число доз в день на 1 больного	9,4 ± 0,33	2,6 ± 0,29	0,0001	8,2 ± 0,39	4,1 ± 0,52	0,0001
ХОБЛ и АГ без тяжелой ЛГ						
ОФВ1 пре-бронходилата-торная, %	62,4 ± 0,91	65,6 ± 0,96	0,004	61,6 ± 0,93	64,7 ± 1,02	0,003
ОФВ1 пост-бронходилата-торная, %	64,5 ± 0,92	67,7 ± 0,95	0,006	63,3 ± 0,86	67,0 ± 1,02	0,005
ОФВ1 пре-бронходилата-торная, л	2,318 ± 0,0763	2,447 ± 0,0769	0,006	2,246 ± 0,0737	2,371 ± 0,0747	0,007
ОФВ1 пост-бронходилата-торная, л	2,406 ± 0,0792	2,533 ± 0,0800	0,005	2,438 ± 0,0700	2,564 ± 0,0707	0,007

Параметр	Аклидиний + телмисартан		p	Тиотропий + телмисартан		p
	До лечения	После лечения		До лечения	После лечения	
1	2	3	4	5	6	7
Инспираторная емкость, %	50,0 ± 1,17	54,5 ± 1,20	0,004	52,0 ± 1,25	57,8 ± 1,60	0,04
Инспираторная емкость, л	1,927 ± 0,0516	2,030 ± 0,0519	0,006	1,906 ± 0,0565	2,007 ± 0,0564	0,001
СДЛА, мм рт. ст.	28,2 ± 1,02	21,4 ± 1,04	0,003	26,3 ± 0,98	19,5 ± 1,01	0,006
mMRC, баллы	1,8 ± 0,08	1,0 ± 0,07	0,0001	1,9 ± 0,10	1,1 ± 0,08	0,002
ТШХ, м	362,6 ± 3,31	427,6 ± 3,76	0,0001	360,5 ± 4,75	403,2 ± 4,84	0,002
SGRQ, баллы	55,7 ± 1,94	47,6 ± 1,93	0,0001	59,1 ± 1,71	55,1 ± 1,69	0,0001
Применение сальбутамола, число доз в день на 1 больного	8,5 ± 1,16	2,5 ± 0,27	0,0001	8,9 ± 1,14	5,6 ± 0,26	0,0001
ХОБЛ						
ОФВ1 пре-бронходилататорная, %	63,2 ± 0,91	66,2 ± 0,88	0,005	62,3 ± 1,27	65,1 ± 1,29	0,005
ОФВ1 пост-бронходилата-торная, %	66,5 ± 1,18	66,2 ± 0,83	0,006	65,1 ± 0,85	67,9 ± 1,20	0,007
ОФВ1 пре-бронходилата-торная, л	2,165 ± 0,0819	2,186 ± 0,0823	0,006	2,385 ± 0,1195	2,506 ± 0,1188	0,007
ОФВ1 пост-бронходилата-торная, л	2,270 ± 0,0786	2,392 ± 0,0787	0,008	2,535 ± 0,1098	2,655 ± 0,1092	0,009
Инспиратор-ная емкость, %	57,7 ± 1,10	59,6 ± 1,10	0,005	58,4 ± 1,04	60,8 ± 1,02	0,05
Инспираторная емкость, л	2,248 ± 0,0473	2,351 ± 0,0470	0,009	2,288 ± 0,0571	2,387 ± 0,0455	0,001
СДЛА, мм рт. ст.	23,8 ± 1,48	16,9 ± 1,50	0,004	21,5 ± 0,91	20,8 ± 0,37	0,001
mMRC, баллы	1,4 ± 0,12	0,63 ±0,11	0,0001	1,5 ± 0,09	0,7 ± 0,09	0,003
ТШХ, м	385,8 ± 6,65	430,6 ± 6,95	>0,0001	390,8 ± 3,85	438,9 ± 4,04	0,003
SGRQ, баллы	40,8 ± 2,36	34,9 ± 2,35	0,0001	43,3 ± 2,18	38,1 ± 2,13	0,0001
Применение сальбутамола, число доз в день на 1 больного	9,1 ± 0,19	5,0 ± 0,27	0,0001	8,8 ± 0,19	5,2 ± 0,29	0,0001

Таблица 8.2.2 – Сравнение изменений в результате лечения симптомов ХОБЛ, функции легких и среднего давления в легочной артерии

Изменение параметра	ХОБЛ и АГ с тяжелой ЛГ, Акли + телми	ХОБЛ и АГ с тяжелой ЛГ, Тио + телми	ХОБЛ и АГ без тяжелой ЛГ, Акли + телми	ХОБЛ и АГ без тяжелой ЛГ, тио + телми	ХОБЛ, акли + телми	ХОБЛ, тио + телми	p
ОФВ1, пребронходилататорная, л	0,238 ± 0,0110	0,132 ± 0,0035	0,129± 0,0024	0,125 ± 0,0026	0,122±0,0021	0,120±0,0022	$< 0{,}0001^{2,5,6}$
ОФВ1, постбронходилататорная, л	0,240 ± 0,0078	0,139 ± 0,0024	0,131 ± 0,0023	0,126 ± 0,0026	0,124 ± 0,0020	0,121 ± 0,0021	$< 0{,}0001^{2,5,6}$
Инспираторная емкость, л	0,112 ± 0,0023	0,101± 0,0022	0,102 ± 0,0018	0,100 ± 0,0016	0,102 ± 0,0015	0,099 ± 0,0016	$0{,}008^{2,5,6}$
СДЛА, мм рт. ст.	10,4 ± 0,24	8,9 ± 0,20	6,8 ± 0,22	6,9 ± 0,23	6,9 ± 1,19	6,2 ± 0,23	$< 0{,}0001^{2,5,6}$
mMRC, баллы	1,6 ± 0,18	1,1 ± 0,11	1,0 ± 0,10	0,5 ± 0,08	0,8 ± 0,07	0,8 ± 0,07	$0{,}009^{2,3,5,6}$
ТШХ, М	81,1 ± 4,39	47,2 ± 1,88	64,1 ± 1,47	42,7 ± 1,22	44,8 ± 1,61	48,2 ± 1,08	$< 0{,}0001^{2,3,5,6}$
SGRQ, баллы	10,4 ± 0,99	5,6 ± 0,36	8,1 ± 0,22	4,0 ± 0,20	5,8 ± 1,21	5,2 ± 1,22	$< 0{,}0001^{2,3,5,6}$
Применение сальбутамола, число доз в неделю на 1 больного	6,8 ± 0,35	4,1 ± 0,44	6,0 ± 0,16	3,6 ± 0,23	4,1 ± 0,22	3,9 ± 0,23	$< 0{,}0001^{2,3,6}$

Примечания:

1 – различия достоверны между всеми подгруппами;

2 – различия достоверны между подгруппами терапии аклидинием и тиотропием группы ХОБЛ в сочетании с АГ с тяжелой ЛГ;

3 – различия достоверны между подгруппами терапии аклидинием и тиотропием группы ХОБЛ в сочетании с АГ без тяжелой ЛГ;

4 – различия достоверны между подгруппами терапии аклидинием и тиотропием группы ХОБЛ;

5 – различия достоверны между подгруппами терапии аклидинием ХОБЛ в сочетании с АГ с тяжелой ЛГ и ХОБЛ в сочетании с АГ без тяжелой ЛГ;

6 – различия достоверны между подгруппами терапии аклидинием ХОБЛ в сочетании с АГ с тяжелой ЛГ и ХОБЛ. Акли + телми – подгруппа лечения аклидинием и телмисартаном, тио + телми – подгруппа лечения тиотропием и телмисартаном.

Как аклидиния бромид, так и тиотропия бромид, увеличивали пре- и пост-бронходилататорную ОФВ1 во всех исследуемых подгруппах по сравнению с исходным уровнем. Прирост ОФВ1 у больных фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ с тяжелой ЛГ был достоверно выше при лечении аклидинием, чем тиотропием, в других группах изменения ОФВ1 в подгруппах терапии обоими бронходилататорами были одинаковыми. Кроме того, увеличение ОФВ1 при лечении аклидинием было наибольшим в группе ХОБЛ в сочетании с АГ и тяжелой ЛГ, бронходилатационный эффект препарата у больных ХОБЛ в сочетании с АГ без тяжелой ЛГ и у больных ХОБЛ был меньше и не различался между этими группами. Изменение ОФВ1 в подгруппах лечения тиотропием было одинаковым у больных ХОБЛ в сочетании с АГ с тяжелой ЛГ, ХОБЛ в сочетании с АГ без тяжелой ЛГ и у больных ХОБЛ без коморбидности.

Аклидиний и тиотропий достоверно увеличивали инспираторную емкость легких, то есть снижали легочную гиперинфляцию. При этом динамика инспираторной емкости легких соответствовала динамике ОФВ1. В группе ХОБЛ в сочетании с АГ с тяжелой ЛГ аклидиний эффективнее тиотропия снижал легочную гиперинфляцию, в остальных группах влияние тиотропия и аклидиния на инспираторную емкость было одинаковым. Также из подгрупп терапии аклидинием наибольший прирост инспираторной емкости легких наблюдали у больных ХОБЛ в сочетании с АГ с тяжелой ЛГ. Полученные результаты свидетельствуют о том, что фенотип ХОБЛ в сочетании с АГ с тяжелой ЛГ, вероятно, является дополнительным показанием к применению длительно действующих бронхолитиков (аклидиния).

Прирост пре-бронходилататорного ОФВ1 может быть объяснен эффективной бронходилатацией аклидинием. После лечения в подгруппе больных ХОБЛ в сочетании с АГ с тяжелой ЛГ, получавших аклидиний, наблюдали достоверно большие значения пост-бронходилататорной ОФВ1, чем в других исследуемых подгруппах ($p = 0,007$), что может означать снижение скорости ремоделирования бронхиол на фоне одновременной терапии блокатором рецепторов АТ1 телмисартаном, так как для больных этим фенотипом ХОБЛ была характерна

гиперактивация РААС. Результаты настоящего исследования также свидетельствуют о возможном ограничении прогрессирования ХОБЛ в результате блокады АТ1 рецепторов ангиотензина 2. Одновременно полученные данные означают, что, вероятно, плейотропный эффект блокаторов РААС при ХОБЛ проявляется только в случаях, когда РААС участвует в генезе ХОБЛ, и не проявляется при других эндотипах и фенотипах заболевания.

В результате терапии СДЛА снизилось по отношению к исходному уровню во всех исследуемых подгруппах. На снижение СДЛА могли повлиять оба компонента терапии – бронходилататор за счет улучшения вентиляции легких и снижения гипоксемии, и блокатор АТ1 рецепторов за счет ограничения влияния РААС на сосуды малого круга кровообращения. Наибольшее снижение СДЛА наблюдали в подгруппе терапии аклидинием группы ХОБЛ в сочетании с АГ с тяжелой ЛГ, у остальных больных снижение было намного меньшим и сопоставимым при сравнении подгрупп по этому показателю.

Наибольшее уменьшение одышки – основного симптома фенотипа ХОБЛ в сочетании с АГ, которая у этих больных ассоциирована с гипоксемией и ЛГ – наблюдали у больных ХОБЛ в сочетании с АГ с тяжелой ЛГ в результате лечения аклидинием. Различия в подгруппах терапии аклидинием и тиотропием у больных групп ХОБЛ в сочетании с АГ было статистически достоверным. В этих же подгруппах было наибольшим увеличение переносимости физических нагрузок, оцененное по результатам ТШХ, через 6 месяцев лечения. У больных ХОБЛ также наблюдали достоверное снижение mMRC и увеличение дистанции, проходимой за 6 минут, но в значительно меньшей степени, чем у больных ХОБЛ и АГ с тяжелой ЛГ и одинаковое при лечении аклидинием или тиотропием.

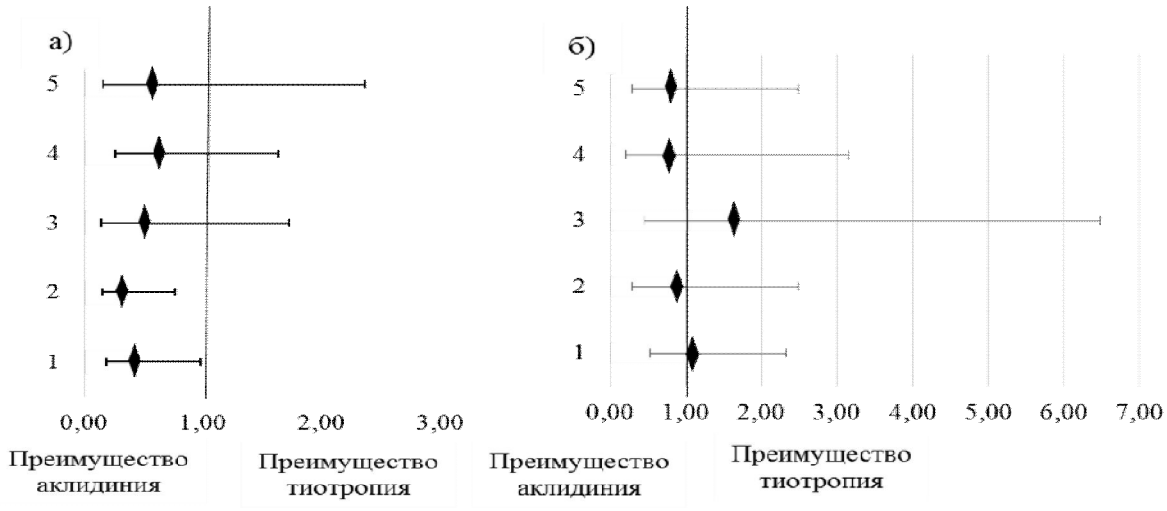
Аклидиний эффективнее, чем тиотропий улучшал качество жизни больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ, при ХОБЛ без коморбидности эффект обоих бронхолитиков был одинаковым. Наибольшее снижение общего счета SGRQ достигнуто при лечении аклидинием больных ХОБЛ в сочетании с АГ с тяжелой ЛГ.

Потребность в бронхолитиках короткого действия снизилась в результате

лечения во всех группах, у больных ХОБЛ в сочетании с АГ достоверно больше при лечении аклидинием, чем тиотропием, у больных ХОБЛ без различий между подгруппами аклидиния и тиотропия. Так как для больных ХОБЛ в сочетании с АГ с тяжелой ЛГ были характерны редкие обострения, то влияние терапии на риск обострений оценивали в группах ХОБЛ в сочетании с АГ (подгруппа лечения аклидинием и телмисартаном, n = 35, подгруппа лечения тиотропием и телмисартаном, n = 35) и ХОБЛ без коморбидности (подгруппа лечения аклидинием и телмисартаном, n = 30, подгруппа лечения тиотропием и телмисартаном, n = 30).

За 6 месяцев наблюдения всего выявлено 49 обострений, число обострений на одного пациента составило 0,4, случаев двух и более обострений у одного больного не было.

В группе ХОБЛ в сочетании с АГ (рис. 8.2.2) доля больных с любыми обострениями составила 17 %в подгруппе лечения аклидинием и телмисартаном против 40 % в подгруппе лечения тиотропием и телмисартаном, ОР = 0,43, 95 % ДИ 0,18–0,98, снижение относительного риска всех обострений в результате лечения аклидинием и телмисартаном больных ХОБЛ и АГ составило 57,5 % p = 0,03.



Примечание: а) группа ХОБЛ в сочетании с АГ; б) группа ХОБЛ; 1 – все обострения ХОБЛ; 2 – обострения ХОБЛ, требующие госпитализации; 3 – обострения ХОБЛ, потребовавшие только усиления бронхолитической терапии; 4 – обострения ХОБЛ, потребовавшие назначения системных ГКС; 5 – обострения ХОБЛ, потребовавшие назначения антибактериальных препаратов.

Рисунок 8.2.2 – Влияние терапии аклидинием бромид и тиотропием бромид на частоту обострений ХОБЛ

Доля больных с обострениями ХОБЛ, потребовавшими госпитализации, в подгруппе аклидиния была 8,6 %, против 23 % в подгруппе тиотропия, ОР госпитализации по поводу обострения ХОБЛ при лечении аклидинием против тиотропия 0,34, 95 % ДИ 0,15 – 0,77, снижение относительного риска – 66 % (p = 0,04).

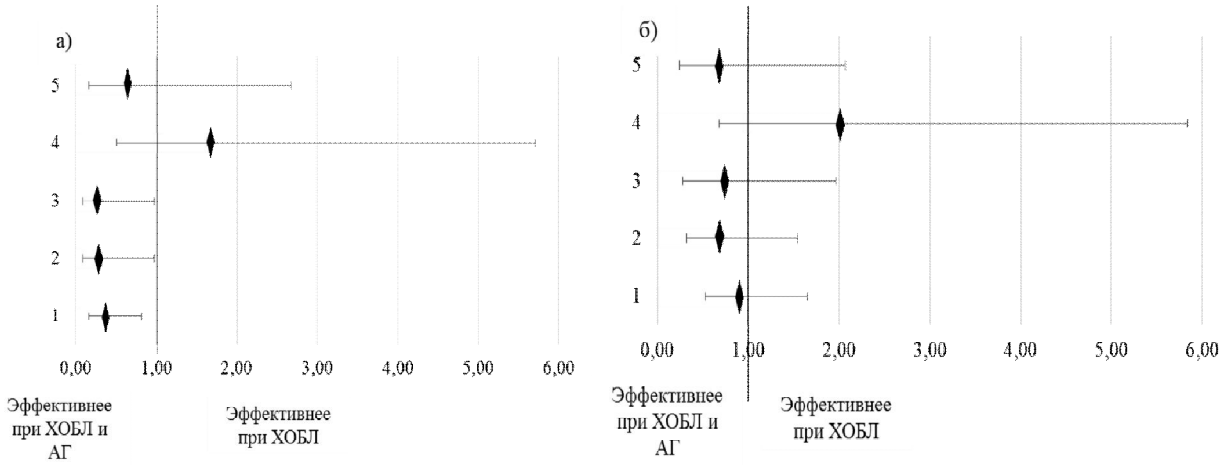
Доля больных с обострениями ХОБЛ, потребовавшими только усиления бронхолитической терапии, назначения короткого курса ГКС или антибактериальной терапии была одинаковой при лечении больных ХОБЛ и АГ аклидинием и телмисартаном или тиотропием и телмисартаном. Частота обострений, потребовавших только усиления бронхолитической терапиив подгруппе аклидиния была 8,6 %, в подгруппе тиотропия 17 %, ОР = 0,5, 95% ДИ = 0,14–1,73 (p = 0,2). Частота обострений, потребовавших

назначения системных ГКС, составила 17 % в подгруппе лечения аклидинием и 26 % в подгруппе лечения тиотропием, ОР = 0,65, 95 % ДИ 0,26–1,63 (p = 0,38). Доля больных с обострениями, потребовавшими назначения антибактериальной терапии, в подгруппе лечения аклидинием и телмисартаном составила 8,5 %, в подгруппе терапии тиотропием и телмисартаном13 %, ОР 0,65, 95 % ДИ 0,16–2,36 (p = 0,45).

В группе ХОБЛ без коморбидности при лечении аклидинием или телмисартаном доля больных с обострениями оказалась одинаковой и составила в подгруппе лечения аклидинием 53 %, в подгруппе лечения тиотропием 50 %, ОР = 1,1, 95 % ДИ 0,52–2,32. Доли больных с обострениями, потребовавшими госпитализации, назначения только бронхолитической терапии, короткого курса системных ГКС или антибактериальной терапии также не различались между подгруппами. Частота обострений, потребовавших госпитализации, составила 30 % в подгруппе лечения аклидинием и 33 % — в подгруппе лечения тиотропием, ОР = 0,88, 95 % ДИ 0,29–2,49 (p = 0,74). Доля больных легкими обострениями, для купирования которых было достаточно усиления бронхолитической терапии, в подгруппе терапии аклидинием была 30%, в подгруппе лечения тиотропием23 %, ОР = 1,3, 95 % ДИ 0,45 – 6,49 (p = 0,45). Доля больных обострениями, потребовавшими назначения ГКС в подгруппе лечения аклидинием, составила 10 %, в подгруппе лечения тиотропием 13 %, ОР = 0,77, 95 % ДИ 0,19–3,15 (p = 0,69). Доля больных обострениями, потребовавшими назначения антибактериальной терапии, на фоне лечения аклидинием была 17 %, тиотропием 20 %, ОР = 0,85, 95 % ДИ 0,29–2,49 (p = 0,74).

Аклидиний снижал частоту всех обострений, частоту обострений, потребовавших госпитализации и частоту обострений, потребовавших только усиления бронхолитической терапии в группе коморбидной патологии эффективнее, чем в группе ХОБЛ (рис. 8.2.3). Доля больных с любыми обострениями 17 % в группе лечения аклидинием ХОБЛ в сочетании с АГ против 53 % в группе ХОБЛ, ОР = 0,32, 95 % ДИ 0,16–0,82 (p = 0,01). Доля больных с обострениями, потребовавшими госпитализации, 8,6 % в группе лечения

аклидинием ХОБЛ в сочетании с АГ против 30 % в группе ХОБЛ, ОР = 0,29, 95 % ДИ 0,09–0,97 (p = 0,03). Доля больных с обострениями, для купирования которых было достаточно усиления бронходилатации, 8,6 % в группе лечения аклидинием ХОБЛ в сочетании с АГ против 30 % в группе ХОБЛ, ОР = 0,29, 95 % ДИ 0,09‑0,97 (p = 0,03).



Примечание: а) подгруппы терапии аклидинием; б) подгруппы терапии тиотропием; 1 – все обострения ХОБЛ; 2 – обострения ХОБЛ, требующие госпитализации; 3 – обострения ХОБЛ, потребовавшие только усиления бронхолитической терапии; 4 – обострения ХОБЛ, потребовавшие назначения системных ГКС; 5 – обострения ХОБЛ, потребовавшие назначения антибактериальных препаратов.

Рисунок 8.2.3 – Влияние терапии аклидинием бромид и тиотропием бромид на частоту обострений ХОБЛ у больных фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ и при ХОБЛ без АГ

Частота обострений, потребовавших назначения системных ГКС и антибактериальной терапии, были одинаковыми в группах лечения аклидинием ХОБЛ в сочетании с АГ и ХОБЛ. Доля больных с обострениями, для купирования которых назначали системные ГКС, у больных ХОБЛ и АГ составила 17 %, у больных ХОБЛ 10 %, ОР = 1,7, 95 % ДИ 0,51–5,71 (p = 0,6). Доля больных с обострениями, для купирования которых назначали антибактериальные

препараты, у больных ХОБЛ в сочетании с АГ составила 8,5 %, у больных ХОБЛ 13 %, ОР = 0,65, 95 % ДИ 0,16–2,68, (p = 0,5).

Тиотропий влиял на частоту всех обострений, обострений, потребовавших госпитализации, обострений, потребовавших только усиления бронхолитической терапии, обострений, потребовавших назначения курса системных ГКС, обострений, потребовавших назначения антибактериальных препаратов одинаково у больных фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ и ХОБЛ (рис. 8.3.3). Доля больных с любыми обострениями при лечении тиотропиемв группе ХОБЛ в сочетании с АГ была 40 %, в группе ХОБЛ 50 %, ОР = 0,8, 95 % ДИ 0,52–1,65(p = 0,8). Доля больных с обострениями, потребовавшими госпитализации при лечении тиотропием у больных ХОБЛ в сочетании с АГ была 23 %, у больных ХОБЛ 33 %, ОР = 0,70, 95 % ДИ 0,32–1,54 (p = 0,35). Доля больных с легкими обострениями на фоне лечения тиотропием у больных коморбидной патологией составила 17 %, у больных ХОБЛ 23 %, ОР = 0,74, 95 % ДИ 0,28–1,96 (p = 0,5). Доля больных с обострениями, потребовавшими назначения курса системных ГКС при лечении тиотропием составила у больных ХОБЛ в сочетании с АГ 26 %, у больных ХОБЛ 13 %, ОР = 2,0, 95 % ДИ 0,68–5,84, p = 0,2. Доля больных с обострениями, потребовавшими назначения антибактериальных препаратов при лечении тиотропием у больных ХОБЛ в сочетании с АГ, составила 14 %, у больных ХОБЛ 20 %, ОР = 0,7, 95 % ДИ 0,24–2,07 (p = 0,5).

Терапия аклидинием и телмисартаном уменьшала частоту всех обострений и обострений, требующих госпитализации у больных ХОБЛ в сочетании с АГ, эффективнее тиотропия и телмисартана. У больных ХОБЛ оба варианта терапии влияли на частоту обострений одинаково. Также снижение частоты обострений на фоне терапии аклидинием было выше у больных коморбидной формой патологии в сравнении с больными ХОБЛ. Полученные в данном исследовании результаты подтверждают, что бронходилатация ассоциирована со снижением риска обострений. Дополнительно определены различия влияния ДДАХЭ на риск обострений в зависимости от фенотипа ХОБЛ. При фенотипе ХОБЛ в сочетании с АГ длительная бронходилатация без эпизодов уменьшения действия препарата

эффективнее снижала частоту обострений.

Достигнуты вторичные конечные точки исследования, характеризующие динамику ХОБЛ: определено преимущество терапии аклидинием и телмисартаном над тиотропием и телмисартаном относительно динамики mMRC, ТШХ, SGRQ, ОФВ1 до ингаляции пролонгированного бронхолитика, ОФВ1 после ингаляции пролонгированного бронхолитика, СДЛА, инспираторной емкости легких, частоты всех обострений, частоты тяжелых (требующих госпитализации) обострений, потребности в препаратах для неотложной помощи при бронхообструктивном синдроме.

В результате терапии улучшились параметры, характеризующие состояние системы микроциркуляции во всех подгруппах, но эффективность терапии была неодинаковой (табл. 8.2.2. и 8.2.3).

Максимальное повышение этого показателя микроциркуляции наблюдали у больных ХОБЛ в сочетании с АГ с тяжелой ЛГ при лечении аклидинием и телмисартаном. У больных обеих групп ХОБЛ в сочетании с АГ терапия аклидинием и телмисартаном увеличивала ПМ эффективнее, чем лечение тиотропием и телмисартаном. Прирост ПМ в подгруппах фенотипа ХОБЛ в сочетании с АГ был значимо выше, чем в группе ХОБЛ и и в группе АГ. В группе ХОБЛ также наблюдали увеличение ПМ через 6 мес. терапии, но без различий между подгруппами лечения аклидинием или тиотропием ($p = 0,1$).

Реакция кожного кровотока в дыхательной пробе снизилась во всех исследуемых подгруппах, наибольшее снижение наблюдали в подгруппе ХОБЛ в сочетании с АГ с тяжелой ЛГ при лечении аклидинием и тиотропием.

Таблица 8.2.3 – Динамика вторичных конечных точек – показателей микроциркуляции и системной гемодинамики

Параметр	Аклидиний + телмисартан		p	Тиотропий + телмисартан		p	Телмисартан		p
	До лечения	После лечения		До лечения	После лечения		До лечения	После лечения	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ХОБЛ и АГ с тяжелой ЛГ									
ПМ, базальный уровень, перфед	2,58 ± 0,171	5,54 ± 0,159	< 0,0001	2,26 ± 0,061	4,46 ± 0,067	< 0,0001	Не применимо	Не применимо	—
ДП РКК, %	52,7 ± 1,11	22,6 ± 0,91	0,001	51,7 ± 1,73	26,4 ± 0,65	0,001	Не применимо	Не применимо	—
САД, мм рт. ст.	150,3 ± 3,50	133,8 ± 2,44	0,002	153,1 ± 4,08	138,7 ± 4,34	0,003	Не применимо	Не применимо	—
ДАД, мм рт. ст.	103,7 ± 4,02	95,3 ± 4,92	0,001	106,9 ± 4,23	96,4 ± 3,88	0,002	Не применимо	Не применимо	—
Вариабельность САД днем, мм рт. ст.	19,1 ± 0,34	15,3 ± 0,43	0,006	18,1 ± 0,29	15,7 ± 0,36	0,004	Не применимо	Не применимо	—
Вариабельность САД ночью, мм рт. ст.	18,2 ± 0,22	14,9 ± 0,35	0,005	17,8 ± 0,28	15,7 ± 0.28	0,009	Не применимо	Не применимо	—
Вариабельность ДАД днем, мм рт. ст.	16,6 ± 0,18	14,0 ± 0,23	0,004	16,4 ± 0,17	14,7 ± 0,25	0,004	Не применимо	Не применимо	—
Вариабельность ДАД ночью, мм рт. ст.	15,6 ± 0,75	12,4 ± 0,790	0,001	15,3 ± 0,32	13,5 ± 0,41	0,005	Не применимо	Не применимо	—
ХОБЛ и АГ без тяжелой ЛГ									
ПМ, базальный уровень, перф.ед.	3,07 ± 0,092	5,50 ± 0,087	<0,0001	3,16 ± 0,051	4,82 ± 0,054	<0,0001	Не применимо	Не применимо	—
ДП РКК, %	43,3 ± 2,06	22,9 ± 0,53	<0,0001	43,4 ± 2,07	27,7 ± 0,47	<0,0001	Не применимо	Не применимо	—
САД, мм рт. ст.	150,3 ± 3,50	134,7 ± 4,63	0,001	150,5 ± 3,65	135,8 ± 5,82	0,001	Не применимо	Не применимо	—

Параметр	Аклидиний + телмисартан		p	Тиотропий + телмисартан		p	Телмисартан		p
	До лечения	После лечения		До лечения	После лечения		До лечения	После лечения	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ДАД, мм рт. ст.	104,5 ± 3,84	95,5 ± 4,54	0,002	105,5 ± 3,57	96,8 ± 4,73	0,003	Не применимо	Не применимо	—
Вариабельность САД днем, мм рт. ст.	16,6 ± 0,10	14,5 ±0,17	0,004	16,1 ± 0,11	15,0 ± 0,20	0,005	Не применимо	Не применимо	—
Вариабельность САД ночью, мм рт. ст.	16,2 ± 0,08	14,4 ± 0,17	0,004	16,3 ± 0,09	15,1 ± 0,14	0,005	Не применимо	Не применимо	—
Вариабельность ДАД днем, мм рт. ст.	15,8 ± 0,19	14,5 ± 0,22	0,003	15,1 ± 0,16	14,5 ±0,16	0,004	Не применимо	Не применимо	—
Вариабельность ДАД ночью, мм рт. ст.	14,1 ± 0,23	12,6 ± 0,25	0,002	13,6 ± 0,14	12,4 ± 0,17	0,01	Не применимо	Не применимо	—
ХОБЛ									
ПМ, базальный уровень, перфед	4,7 ± 0,030	5,73 ± 0,046	0,007	4,02 ± 0,050	5,60 ± 0,044	0,0008	Не применимо	Не применимо	—
ДП РКК, %	28,7 ± 1,17	19,5 ± 0,28	0,005	26,0 ± 1,19	19,8 ± 0,26	0,006	Не применимо	Не применимо	—
АГ									
ПМ, базальный уровень, перфед	Не применимо	Не применимо	—	Не применимо	Не применимо	—	4,02 ± 0,05	5,10 ± 0,078	0,009
ДП РКК, %	Не применимо	Не применимо	—	Не применимо	Не применимо	—	26,0 ± 1,19	20,3 ± 0,27	0,002
САД, мм рт. ст.	Не применимо	Не применимо	—	Не применимо	Не применимо	—	152,0 ± 4,28	138,0 ± 5,33	0,001
ДАД, мм рт. ст.	Не примени-мо	Не применимо	—	Не применимо	Не применимо	—	97,9 ± 2,83	88,0 ± 2,91	0,003

Параметр	Аклидиний + телмисартан		p	Тиотропий + телмисартан		p	Телмисартан		p
	До лечения	После лечения		До лечения	После лечения		До лечения	После лечения	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Вариабельность САД днем, мм рт. ст.	Не применимо	Не применимо	—	Не применимо	Не применимо	—	16,0 ± 0,14	15,5 ± 0,19	0,08
Вариабельность САД ночью, мм рт. ст.	Не применимо	Не применимо	—	Не применимо	Не применимо	—	15,7 ± 0,17	15,2 ± 0,20	0,5
Вариабельность ДАД днем, мм рт. ст.	Не применимо	Не применимо	—	Не применимо	Не применимо	—	13,8 ± 0,15	13,3 ± 0,18	0,7
Вариабельность ДАД ночью, мм рт. ст.	Не применимо	Не применимо	—	Не применимо	Не применимо	—	12,5 ± 0,21	12,2 ± 0,24	0,8

Таблица 8.2.4 – Сравнение изменений в результате лечения показателей микроциркуляции и системной гемодинамики

Изменение параметра	ХОБЛ и АГ с тяжелой ЛГ, Акли + телми	ХОБЛ и АГ с тяжелой ЛГ, Тио + телми	ХОБЛ и АГ без тяжелой ЛГ, Акли + телми	ХОБЛ и АГ без тяжелой ЛГ, тио + телми	ХОБЛ, акли	ХОБЛ, тио	АГ Телмисартан	p
ПМ, базальный уровень, перфед	2,94 ± 0,041	2,20 ± 0,029	2,43 ± 0,016	1,66 ± 0,023	1,03 ± 0,036	0,90 ± 0,037	1,08 ± 0,039	< 0,0001[2,3,5,6,7]
ДП РКК, %	30,1 ± 2,20	25,2 ± 1,30	20,4 ± 1,68	15,7 ± 1,22	9,3 ± 0,99	8,9 ± 1,00	5,7 ± 1,18	< 0,0001[2,3,5,6,7]
САД, мм рт. ст.	16,6 ± 2,55	14,4 ± 2,88	15,8 ± 2,96	13,6 ± 3,47	Не применимо	Не применимо	14,0 ± 3,53	0,2

Изменение параметра	ХОБЛ и АГ с тяжелой ЛГ, Акли + телми	ХОБЛ и АГ с тяжелой ЛГ, Тио + телми	ХОБЛ и АГ без тяжелой ЛГ, Акли + телми	ХОБЛ и АГ без тяжелой ЛГ, тио + телми	ХОБЛ, акли	ХОБЛ, тио	АГ Телмисартан	p
ДАД, мм рт. ст.	8,4 ± 2,40	10,4 ± 1,59	9,0 ± 1,97	8,7 ± 2,46	Не применимо	Не применимо	9,9 ± 2,62	0,5
Вариабельность САД днем, мм рт. ст.	3,8 ± 0,15	2,3 ± 0,17	2,1 ± 0,13	1,5 ± 0,15	Не применимо	Не применимо	0,5 ± 0,13	< 0,0001[1]
Вариабельность САД ночью, мм рт. ст.	3,3 ± 0,17	2,0 ± 0,13	1,8 ± 0,14	1,2 ± 0,13	Не применимо	Не применимо	0,5 ± 0,09	< 0,0001[1]
Вариабельность ДАД днем, мм рт. ст.	2,6 ± 0,18	1,8 ± 0,22	1,3 ± 0,10	1,0 ± 0,04	Не применимо	Не применимо	0,5 ± 0,09	< 0,0001[1]
Вариабельность ДАД ночью, мм рт. ст.	3,2 ± 0,15	1,7 ± 0,22	1,5 ± 0,09	1,2 ± 0,08	Не применимо	Не применимо	0,4 ± 0,09	< 0,0001[1]

Примечания:

1 – различия достоверны между всеми подгруппами;

2 – различия достоверны между подгруппами терапии аклидинием и тиотропием группы ХОБЛ и АГ с тяжелой ЛГ;

3 – различия достоверны между подгруппами терапии аклидинием и тиотропием группы ХОБЛ и АГ без тяжелой ЛГ;

4 – различия достоверны между подгруппами терапии аклидинием и тиотропием группы ХОБЛ;

5 – различия достоверны между подгруппами терапии аклидинием ХОБЛ и АГ с тяжелой ЛГ и ХОБЛ и АГ без тяжелой ЛГ;

6 – различия достоверны между подгруппами терапии аклидинием ХОБЛ и АГ с тяжелой ЛГ и ХОБЛ;

7 – различия достоверны между подгруппами терапии аклидинием ХОБЛ и АГ с тяжелой ЛГ и АГ;

8 – различия достоверны между группами ХОБЛ без коморбидности и АГ без коморбидности Акли + телми – подгруппа лечения аклидинием и телмисартаном, тио + телми – подгруппа лечения тиотропием и телмисартаном.

Терапия аклидинием и телмисартаном эффективнее тиотропия и телмисартана снижала реакцию кожного кровотока в группах ХОБЛ в сочетании с АГ с тяжелой ЛГ и ХОБЛ и АГ без тяжелой ЛГ, в группе ХОБЛ аклидиний и тиотропий одинаково влияли на этот показатель (p = 0,1). Снижение реакции кожного кровотока было сопоставимо в группах ХОБЛ без коморбидности и АГ без коморбидности (p = 0,09).

Таким образом, наибольший прирост ПМ и наибольшее снижение реакции кожного кровотока в дыхательной пробе наблюдали у больных, для которых исходно было характерно тяжелое нарушение микроциркуляции – в группах пациентов с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ, особенно при наличии тяжелой ЛГ. Полученный результат показывает возможность коррекции микроциркуляторных нарушений, а, следовательно, улучшения перфузии тканей и уменьшения тканевой ишемии у этих больных при длительной эффективной бронходилатации в сочетании с уменьшением вазоконстрикторых влияний РААС.

Во всех группах в результате лечения наблюдали достоверное снижение САД и ДАД. Значимых различий между группами по степени снижения АД не было, но у больных фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ была снижена вариабельность АД, в наибольшей степени – у больных ХОБЛ в сочетании с АГ с тяжелой ЛГ, при этом терапия аклидинием и телмисартаном у больных ХОБЛ в сочетании с АГ была эффективнее терапии тиотропием и телмисартаном.

В результате лечения изменился суточный профиль АД у больных коморбидной формой патологии при терапии аклидинием и телмисартаном:«non-dippers» в группе ХОБЛ в сочетании с АГ с тяжелой ЛГ было 6 (66,7 %), через 6 месяцев лечения – 1 (11,1 %), p = 0,02, «dipper» до лечения 2 (22,2 %), после лечения 7 (77,8 %); в группе ХОБЛ в сочетании с АГ без тяжелой ЛГ до лечения «non-dipper» было 11 (42,3 %), после лечения 3 (11,5 %), p = 0,01, «dipper» до лечения 14 (53,9 %), после лечения 22 (84,6 %), p = 0,02. При лечении тиотропием больных ХОБЛ в сочетании с АГ различия динамики суточного профиля АД не достигли статистической значимости: «non-dipper» в группе ХОБЛ и АГ с тяжелой ЛГ до лечения было 7 (77,8 %), после лечения 4 (44,4 %), p = 0,2, «dipper»

до лечения 1 (11,1 %), после лечения 4 (44,4 %) p = 0,1; в группе ХОБЛ и АГ без тяжелой ЛГ до лечения «non-dipper» было 11 (42,3 %), после лечения 9 (34,6 %), p = 0,6, «dipper» до лечения 13 (50,0 %), после лечения 15 (57,7 %), p = 0,6. В группе больных АГ без коморбидности суточный профиль АД также не изменился: до лечения «non-dipper» было 11 (35,5 %), после лечения 9 (29,0 %), p = 0,6, «dipper» до лечения 19 (61,3 %), после лечения 21 (67,7 %), p = 0,6.

В результате терапии улучшились показатели маркеров воспаления и оксидативного стресса, при этом достоверные изменения наблюдались, преимущественно, у пациентов, пролеченных комплексом аклидиний + телмисартан (табл. 8.2.4).

Так, у пациентов с субфенотипом ХОБЛ с тяжелой ЛГ и в сочетании с АГ, концентрация уротензина 2 снизилась в 2,1 раза (p=0,0001), прооксиданта 8-изо-PGF2α- в 1,9 раза (p=0,002), а хемокина макрофагального происхождения (MCP)-в 1,2 раза (p=0,001). В то же время в одноименной группе больных, получавших лечение с включением тиотропия и телмисартана, изменения не были значимы.

Однонаправленные сдвиги были зафиксированы в группе пациентов с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ без тяжелой ЛГ, где в результате лечения аклидинием и телмисартаном уровень уротензина 2 сократился в 1,4 раза (p = 0,003), 8-изо-PGF2α – в 1,5 раза (p = 0,005), а MCP – в 1,2 раза (p = 0,004). В группе больных, получавших лечение с включением тиотропия и телмисартана, была зафиксирована лишь тенденция к улучшению анализируемых показателей.

Следует отметить, что в группе больных ХОБЛ использование дифференцированных схем лечения не привело к достоверным изменениям ни одно из исследуемых параметров.

В данном исследовании дополнительно определены различия ответа системной гемодинамики на бронхолитическую терапию при разных субфенотипах ХОБЛ и преимущественная потребность в стабильной длительной бронходилатации дополнительно к гипотензивной терапии для достижения контроля АД больных ХОБЛ в сочетании с АГ с тяжелой ЛГ.

Таблица 8.2.5 – Сравнение изменений в результате лечения показателей молекулярных факторов – компонентов ХОБЛ и АГ

Параметр	Аклидиний + телмисартан		p	Тиотропий + телмисартан		p
	До лечения	После лечения		До лечения	После лечения	
1	2	3	4	5	6	7
ХОБЛ с тяжелой ЛГ и в сочетании с АГ						
Уротензин 2, нг/мл	0,48 ± 0,08	0,23 ± 0,03	0,0001	0,47 ± 0,03	0,42 ± 0,06	0,21
8-изо-PGF2α, пг/мл	29,3 ± 2,3	15,1 ± 2,4	0,002	30,4 ± 4,5	29,1 ± 0,7	0,32
MCP, пг/мл	182,1 ± 16,4	158,4 ± 19,6	0,001	180,6 ± 22,3	179,5 ± 24,8	0,54
α-ФНО, пкг/мл	27,2 ± 4,1	23,1 ± 5,7	0,33	26,8 ± 6,2	27,0 ± 7,3	0,42
Интерлекин 1β, пг/мл	22,0 ± 3,5	21,4 ± 4,6	0,61	22,2 ± 5,9	20,3 ± 6,4	0,22
ХОБЛ в сочетании с АГ без тяжелой ЛГ						
Уротензин 2, нг/мл	0,45 ± 0,03	0,32 ± 0,06	0,003	0,42 ± 0,08	0,38 ± 0,06	0,09
8-изо-PGF2α, пг/мл	26,8 ± 3,5	18,4 ± 4,1	0,005	26,5 ± 4,7	26,1 ± 5,8	0,31
MCP, пг/мл	178,3 ± 12,5	159,6 ± 21,3	0,004	183,4 ± 24,7	182,2 ± 31,5	0,21
α-ФНО, пкг/мл	26,2 ± 4,5	26,9 ± 3,9	0,71	25,8 ± 3,8	26,2 ± 4,7	0,58
Интерлекин 1β, пг/мл	22,5 ± 6,2	21,8 ± 5,9	0,69	22,7 ± 4,7	21,3 ± 5,7	0,57
ХОБЛ						
Уротензин 2, нг/мл	0,49 ± 0,04	0,48 ± 0,06	0,66	0,48 ± 0,08	0,46 ± 0,09	0,18
8-изо-PGF2α, пг/мл	25,3 ± 4,8	24,4 ± 5,7	0,52	26,9 ± 6,1	25,9 ± 5,0	0,23
MCP, пг/мл	175,6 ± 23,4	163,1 ± 24,6	0,49	182,5 ± 33,1	181,2 ± 26,8	0,31
α-ФНО, пкг/мл	26,2 ± 4,7	26,9 ± 5,9	0,83	27,5 ± 4,4	27,0 ± 7,3	0,61
Интерлекин 1β, пг/мл	22,5 ± 5,8	21,8 ± 6,4	0,41	21,9 ± 7,3	20,2 ± 4,1	0,55

Достигнуто большинство вторичных конечных точек исследования, характеризующих состояние системной гемодинамики и микроциркуляторного русла: терапия аклидинием и телмисартаном больных ХОБЛ в сочетании с АГ эффективнее тиотропия и телмисартана снижала вариабельность САД и ДАД,

изменяла суточный профиль АД в сторону благоприятных вариантов (увеличивала долю «dippers», уменьшала долю «non-dippers»), увеличивала базальный уровень ПМ и уменьшала реакцию кожного кровотока в дыхательной пробе. Не получено преимущества ни одного из исследуемых вариантов лечения относительно снижения САД и ДАД.

За время наблюдения были зафиксированы следующие нежелательные явления. При лечении аклидинием и телмисартаном: сухой кашель после ингаляции у 1 больного (1,5 %), отмены препарата не потребовалось; при лечении тиотропием и телмисартаном: ощущение сердцебиения у 2 больных (3,1 %), синусовая тахикардия у 2 больных (3,1 %) – отмены препарата не потребовалось, парадоксальный бронхоспазм у 1 больного (1,5 %) – больной досрочно завершил участие в исследовании, тиотропий отменен. Случаев удлинения интервала QTcF более 500 мс или увеличения от исходного значения более чем на 60 мс не зафиксировано.

РЕЗЮМЕ

У больных фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ терапия аклидинием бромид и телмисартаном эффективнее тиотропия бромид и телмисартана улучшала функцию легких, снижала СДЛА, уменьшала симптомы ХОБЛ и увеличивала переносимость физических нагрузок, снижала потребность в бронхолитиках короткого действия. Наилучшие результаты были достигнуты у больных субфенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ с тяжелой ЛГ и, вероятно, связаны с воздействием обоих компонентов терапии – бронходилататора и блокатора АТ1 рецепторов ангиотензина 2. Бронходилататор улучшал вентиляционную функцию легких, за счет чего уменьшал гипоксемию, следовательно, уменьшал одышку и улучшал переносимость физических нагрузок. Снижение гипоксемии способствовало снижению СДЛА, которое, в свою очередь, улучшало перфузию легких, что также увеличивало оксигенацию крови. Блокада РААС способствовала снижению СДЛА и улучшению перфузии легких, и, вероятно, уменьшала профиброзное влияние ангиотензиногена на бронхиолы и паренхиму легких.

Кроме того, лечение аклидинием бромид и телмисартаном, но не тиотропием бромид и телмисартаном, больных ХОБЛ в сочетании с АГ ассоциировано со снижением частоты всех обострений и обострений, требующих госпитализации. Эффективность аклидиния, относительно снижения частоты всех обострений и обострений, требующих госпитализации, значимо выше у больных с ХОБЛ в сочетании с АГ в сравнении с результатами лечения в группе ХОБЛ. Результаты настоящего исследования подтверждают, что броходилатационная терапия снижает частоту обострений и дополняют знания о влиянии ДДАХЭ на частоту обострений ХОБЛ новыми данными об их сравнительной эффективности у больных разными фенотипами ХОБЛ. Показано, что при отдельных фенотипах болезни, а именно при ХОБЛ в сочетании с АГ, эффективная бронходилатация без эпизодов уменьшения действия препарата позволяет снизить частоту обострений в большей степени, что, вероятно, не имеет значения для популяции ХОБЛ в целом, так как не получено преимущества аклидиния над тиотропием при ХОБЛ без коморбидности.

Проведенное исследование показало, что уменьшение гипоксемии за счет бронходилатации и снижение влияния РААС за счет блокады АТ1 рецепторов ангиотензина 2 приводит к улучшению микроциркуляции, и, следовательно, улучшению перфузии тканей. В результате терапии наблюдали как увеличение ПМ, что говорит об уменьшении степени ремоделирования сосудов микроциркуляторного русла и их базального тонуса, так и снижение падения кровотока в микроциркуляторном русле в дыхательной пробе, на основании чего можно сделать вывод об уменьшении вазоконстрикторной реактивности сосудов. Улучшение обоих показателей является косвенным признаком уменьшения эндотелиальной дисфункции.

Также показана значимость длительной стабильной бронходилатации для улучшения состояния микроциркуляторного русла у больных коморбидной формой ХОБЛ и АГ: терапия аклидинием в сочетании с телмисартаном эффективнее тиотропия и телмисартана улучшала функцию микроциркуляции. В группах больных ХОБЛ различий эффективности исследуемых препаратов не наблюдали.

Во всех группах в результате лечения были снижены средние значения САД и ДАД. Значимых различий между группами по степени снижения АД не было, но у больных фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ была уменьшена вариабельность АД в большей степени при тяжелой ЛГ. На гипотензивный эффект влияла и сопутствующая бронходилатационная терапия — при лечении аклидинием и телмисартаном снижение вариабельности АД было выше, чем при лечении тиотропием и телмисартаном. Определена положительная динамика суточного профиля АД при лечении коморбидной патологии аклидинием и телмисартаном – снижение доли «non-dippers» и увеличение доли «dippers», тогда как при лечении коморбидной патологии тиотропием и телмисартаном и при лечении АГ без коморбидности телмисартаном суточный профиль АД значимо не изменялся.

При лечении аклидинием бромид и телмисартаном у пациентов с субфенотипом ХОБЛ с тяжелой ЛГ и в сочетании с АГ наблюдалась более значимая, чем в других группах, коррекция уровня уротензина 2, прооксиданта 8-изо-PGF2α и хемокина макрофагального происхождения (MCP), тогда как у больных, получавших лечение с включением тиотропия и телмисартана изменения не были значимы. Достигнуты первичная конечная точка исследования и вторичные конечные точки исследования, за исключением САД и ДАД. Таким образом, аклидиний бромид в сочетании с телмисартаном может быть рекомендован для лечения коморбидной формы патологии ХОБЛ и АГ; наибольший эффект ожидается у больных субфенотипом ХОБЛ и АГ с тяжелой легочной гипертензией.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

ХОБЛ – гетерогенное заболевание, компоненты которого присутствуют у разных больных в разных сочетаниях и выражены в неодинаковой степени, формируя различные фенотипы [21]. Фенотип ХОБЛ может быть определен как любой признак, ассоциированный со значимыми исходами заболевания: прогрессированием ограничения воздушного потока, развитием гипоксемии, легочной гипертензии, ухудшением качества жизни, смертностью или ответом на терапию, на основании которого можно выделить однородную группу из общей популяции больных ХОБЛ [160; 526]. Такими признаками могут быть: клиническая картина, история обострений, лабораторные маркеры (исследование крови, индуцированной мокроты, промывных вод бронхов, конденсата выдыхаемого воздуха и т. д.), данные рентгенологических и ультразвуковых методов исследования, то есть любое проявление болезни, которое может быть выявлено доступными методами диагностики с известной прогностической значимостью [82]. Основная цель фенотипирования ХОБЛ – определение индивидуальной терапевтической стратегии для больного и улучшение исходов лечения [1].

Обострения у больных ХОБЛ и АГ влияют на качество жизни, интенсивность кашля, но не на тяжесть одышки. У больных коморбидной формой патологии больше выражена гипоксемия, которая взаимосвязана с легочной гипертензией, и, вероятно, не связана с частотой обострений [548]. Большинство обострений вызвано усилением воспаления в дыхательных путях и легких, которое увеличивает ограничение воздушного потока и выраженность легочной гиперинфляции [309; 391].

Из анализа доступной литературы известно, что обострения, особенно, требующие госпитализации, взаимосвязаны с прогрессированием вентиляционных нарушений, тяжестью симптомов, качеством жизни больных и неблагоприятными исходами заболевания [221; 249; 425; 486]. Взаимосвязь коморбидной ХОБЛ сердечно-сосудистой патологии и частых обострений не

подтверждена относительно всех обострений, но определена при оценке госпитализаций [166; 350].

Коморбидность – важная характеристика ХОБЛ, от которой во многом зависят значимые исходы болезни, в том числе, прогрессирование симптомов и вентиляционных нарушений, частота обострений, частота и продолжительность госпитализаций, качество жизни больного, ответ на терапию и риск смерти [46; 248; 408; 512]. Вместе с тем при увеличении числа коморбидных заболеваний отмечается кумулятивное их влияние на смертность больных ХОБЛ [174].

Рекомендации GOLD подчеркивают влияние коморбидности на качество жизни и наиболее важные исходы больных ХОБЛ, на основании чего включают оценку коморбидности в число обязательно учитываемых при ведении ХОБЛ параметров [263].

Дефицит массы тела встречается у 10–20 % больных ХОБЛ и ассоциирован с увеличением интенсивности феномена «воздушной ловушки» и сниженной диффузионной способностью легких независимо от степени ограничения воздушного потока [168]. Кроме того, больные ХОБЛ с дефицитом массы тела демонстрируют низкую переносимость физических нагрузок и имеют выше риск смерти, чем больные с нормальным весом [348; 544]. Нутритивные нарушения при ХОБЛ обратимы, и восстановление нормальной массы тела ассоциировано со снижением риска смерти у пациентов с тяжелой ХОБЛ [544]. Нутритивная поддержка может значимо увеличить вес у тех больных ХОБЛ, у которых исходно наблюдали дефицит массы тела [71]. Коррекция нутритивного дефицита эффективнее при ее сочетании с физическими тренировками [372].

Многочисленными исследованиями установлено взаимное отягощение, ускоренное прогрессирование дыхательной, коронарной и сердечной недостаточности, развитие системных осложнений, включающих нутритивные нарушения, у больных с сочетанием бронхолегочных и сердечно-сосудистых заболеваний.

Вследствие высокой гормональной активности висцеральная жировая ткань участвует в формировании эндотелиальной дисфункции и оксидативного стресса,

оказывает неблагоприятное воздействие на сердечно-сосудистую систему, за счет адипокинового влияния активирует процессы инсулинорезистентности, тромбообразовании и атерогенеза.

Риск сердечно-сосудистых событий зависит, согласно рекомендаций Европейского общества кардиологов (2012), от нутритивного статуса: в проспективных исследованиях показана высокая взаимосвязь соотношения окружности талии и окружности бёдер (ОТ/ОБ) с риском сердечно-сосудистых заболеваний, цереброваскулярной патологии, а также сахарного диабета.

В последние годы установлена прямая ассоциация между уровнями адипонектина, резистина и лептина и чувствительностью тканей к инсулину.

Основой развития фенотипов являются различия клеточно-молекулярных биомеханизмов патологии – эндотипы [160; 526]. Если наличие коморбидного состояния изменяет клеточно-молекулярные механизмы, составляющие основу ХОБЛ, влияет на основные значимые исходы болезни, а также определяет выбор терапии, то в условиях коморбидности формируются уникальные эндотип и фенотип ХОБЛ.

Биомеханизм формирования фенотипа/эндотипа ХОБЛ и АГ характеризуется взаимодействием процессов системного воспаления, оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции и гиперактивации РААС [111; 323; 365; 481]. Системное воспаление при этом эндотипе отличается значительной активностью с высоким уровнем в общем кровотоке факторов, стимулирующих пролиферацию и гипертрофию гладкомышечных клеток и фиброз, следовательно, усиливающих процессы ремоделирования сердца и сосудов у больных АГ, факторов, модулирующих активность эндотелиоцитов в сторону синтеза вазоконстрикторов и прокоагулянтов, а также факторов, усиливающих локальное воспаление в области атеросклеротической бляшки и увеличивающих вероятность ее разрыва [304; 402; 481; 515].

Эффекторные молекулы РААС, избыток которых формирует АГ, как профиброзные факторы усиливают процесс ремоделирования бронхиол и участвуют в формировании сосудистого компонента ХОБЛ, фактически являясь

дополнительным звеном патогенеза респираторной патологии. Высокая концентрация эндотелиальных факторов вазоконстрикции и гиперкоагуляции в системной циркуляции, аналогично феномену уклонения провоспалительных факторов из легкого, может влиять на сосуды малого круга кровообращения и субфенотип ХОБЛ и АГ с тяжелой ЛГ формируется в условиях наибольшей активации РААС и выраженной эндотелиальной дисфункции. При коморбидности ХОБЛ и АГ механизм развития тяжелой ЛГ отличается от ЛГ легкой степени и включает несколько взаимодействующих друг с другом патогенетических звеньев: гиперактивацию РААС, эндотелиальную дисфункцию и воспаление, оксидативный стресс (снижение антиоксидантной защиты, дополнительные вазоконстрикторные факторы) и дисбаланс протеиназы/антипротеиназы (дефицит антипротеиназ) [282; 466].

Основная часть данных об ассоциации генетического фактора с ХОБЛ или АГ получена в полногеномных и полноэкзомных популяционных исследованиях или ассоциативных исследованиях генов-кандидатов при коморбидных патологиях [112].

Хроническая гипоксемия и тканевая гипоксия, высокие концентрации в плазме факторов, которые и обеспечивают ремоделирование легких и сосудов (в том числе сосудов малого круга кровообращения) и участвуют в процессе атерогенеза и воспаления в атеросклеротической бляшке, могут объяснять увеличение риска сердечно-сосудистой смерти у больных коморбидной патологией ХОБЛ и АГ по сравнению с изолированным течением обоих заболеваний [202].

Кардиобезопасность ДДАХЭ изучена лучше, чем ДДБА, и показана не только низкая частота нежелательных сердечно-сосудистых явлений, но и снижение сердечно-сосудистой смертности на фоне приема ДДАХЭ [138]. Из ДДАХЭ эффективная бронходилатация и контроль симптомов в течение суток доказаны для гликопиррония [213] и аклидиния [223; 349], аклидиний имеет наименьшую частоту системных эффектов [349]. Следовательно, есть основания предполагать эффективность и безопасность аклидиния бромида для лечения

ХОБЛ, коморбидной с АГ. Снижение гипоксемии в результате бронходилатации и улучшения вентиляции легких также может способствовать снижению системного АД и уменьшению ремоделирования сердца и сосудов.

В условиях амбулаторного консультативно- диагностического центра ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» (г. Новосибирск) в 2011–2016 гг. проведено проспективное когортное наблюдательное одноцентровое исследование влияния коморбидной АГ на фенотип и эндотип ХОБЛ, с участием 360 пациентов, включенных параллельно в три страты: первая — ХОБЛ в сочетании с АГ (135 чел.), вторая – больные ХОБЛ без АГ (108 чел.), третья – больные АГ без ХОБЛ (117 чел.). Контрольную группу составили условно здоровые лица (99 чел.).

При оценке всех параметров дополнительно проведена стратификация группы ХОБЛ в сочетании с АГ по тяжести ЛГ, которую диагностировали при значении среднего давления в легочной артерии (СДЛА) покоя большем или равном 25 мм рт. ст., тяжелую ЛГ – при значении СДЛА большем или равном 35 мм рт. ст. [266]. Также была проведена стратификация групп ХОБЛ в сочетании с АГ и ХОБЛ без АГ по тяжести обострений: ХОБЛ с частыми обострениями в сочетании с АГ, ХОБЛ с редкими обострениями в сочетании с АГ; ХОБЛ с частыми обострениями, ХОБЛ с редкими обострениями.

План характеристики фенотипов ХОБЛ включал: оценку обострений ХОБЛ и симптомов ХОБЛ, в том числе имеющих отношение к качеству жизни больных, исследование функции внешнего дыхания, легочных объемов и переносимости физической нагрузки, исследование газового состава крови и кислотно-щелочного равновесия, интегральных показателей тяжести ХОБЛ, нутритивного статуса, показателей гемодинамики малого круга кровообращения, оценку структуры и функции сердца, оценку выживаемости.

Продолжительность обсервационного этапа исследования составила 4,5 года.

На втором этапе выполнено открытое рандомизированное сравнительное одноцентровое клиническое исследование эффективности лечения больных

фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ различными схемами препаратов: аклидиния бромида и телмисартана, в сравнении с тиотропия бромидом. В интервенционный этап исследования были включены пациенты – участники первого этапа, которые дали информированное согласие на включение во второй раздел исследовании; больные ХОБЛ, ранее получавшие лечение пролонгированными бронхолитиками и/или ИГКС, у которых наблюдали значительную выраженность симптомов ХОБЛ (mMRC $\geq$ 2 и/или CAT $\geq$ 10) и/или в течение года перед исследованием 1 тяжелое обострение или 2 и более нетяжелых. В интервенционный этап исследования в группе ХОБЛ с тяжелой легочной гипертензией и АГ включены 18 больных, в группе ХОБЛ в сочетании с АГ без тяжелой ЛГ – 52, в группе ХОБЛ – 60, в группе АГ – 60 больных.

Обследование, наблюдение и лечение больных осуществляли в рамках действующих рекомендаций [46; 263].

Согласно полученным результатам, в клинической картине пациентов с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ вне зависимости от частоты обострений преобладала одышка при физической нагрузке, которая в значительной степени определяла качество жизни больного [148; 251; 506], снижала уровень физической активности [201]. Следует отметить, что все вышеперечисленные особенности регистрировались в подгруппе пациентов с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ с тяжелой легочной гипертензией.

Снижение толерантности к физической нагрузке по результатам теста шестиминутной ходьбы оказалось одинаковым в подгруппах с частыми и редкими обострениями ХОБЛ у больных фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ, вероятно, за счет влияния сосудистого компонента болезни в подгруппе ХОБЛ с редкими обострениями и АГ.

При включении СДЛА в модель в качестве ковариаты было подтверждено ее влияние на показатели mMRC и теста шестиминутной ходьбы у пациентов фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ.

Интенсивность кашля оказалась наибольшей в подгруппе больных ХОБЛ с частыми обострениями, меньше – в подгруппе ХОБЛ с редкими обострениями и

ХОБЛ с частыми обострениями в сочетании с АГ, наименьшей – в подгруппе ХОБЛ с редкими обострениями и АГ. Результат SGRQ оказался наибольшим у больных ХОБЛ с частыми обострениями в сочетании с АГ, далее уменьшался в ряду ХОБЛ с редкими обострениями в сочетании с АГ, ХОБЛ без АГ с частыми и редкими обострениями соответственно. При стратификации по частоте обострений значимость модели ANCOVA не ухудшилась.

Таким образом, характерной особенностью больных фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ, по сравнению с ХОБЛ без коморбидности, является тяжесть одышки и в сочетании с меньшей тяжестью кашля. Наличие коморбидной АГ статистически значимо ухудшает качество жизни больных ХОБЛ, при этом наибольшие сдвиги характерны для подгруппы ХОБЛ с тяжелой легочной гипертензией в сочетании с АГ. Для подгруппы ХОБЛ с частыми обострениями в сочетании с АГ были характерны значительная тяжесть симптомов, снижение качества жизни и большая, по сравнению с ХОБЛ с редкими обострениями в сочетании с АГ, но меньшая, по сравнению с ХОБЛ без АГ, – интенсивность кашля.

В ходе исследования было установлено, что при одинаковом количестве всех обострений и доле больных с частыми обострениями, для ХОБЛ в сочетании с АГ характерно увеличение обострений ХОБЛ, потребовавших госпитализации, а также обострений, для купирования которых было необходимо назначение системных ГКС. Одновременно отмечалось значительное число обострений, для разрешения которых достаточно усиления бронхолитической терапии и уменьшение обострений, потребовавших антибактериальной терапии [510]. При стратификации по тяжести ЛГ выявлено, что для подгруппы ХОБЛ с тяжелой легочной гипертензией в сочтенаии с АГ относительно подгруппы больных без таковой, были характерны редкие обострения, меньший риск госпитализаций в связи с обострением ХОБЛ, требующих терапии антибактериальными препаратами и большая вероятность обострений, для лечения которых требуются только бронхолитики. При стратификации по частоте обострений в подгруппе ХОБЛ с частыми обострениями в сочетании с АГ число таковых оказалось больше, чем в подгруппе ХОБЛ с частыми обострениями. Для коморбидной

патологии с частыми обострениями были характерны случаи, требующие госпитализации с проведением короткого курса ГКС, а также обострения, которые купировали только бронхолитиками.

Анализ выживаемости показал, что вероятность развития любых обострений в течение года, в том числе требующих госпитализации, в подгруппе ХОБЛ с тяжелой легочной гипертензией в сочетании с АГ меньше, чем при ХОБЛ в сочетании с АГ без тяжелой ЛГ, но выше, чем при ХОБЛ без коморбидности.

С выживаемостью без обострений, требующих госпитализации, у пациентов ХОБЛ оказались положительно ассоциированы: наличие коморбидной АГ, тяжесть симптомов ХОБЛ (CAT), легочная гиперинфляция (ФОЕ), прогрессирование ограничения воздушного потока (изменение ОФВ1) и отрицательно – уровень СДЛА.

Обострения ХОБЛ с госпитализацией у больных фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ, особенно при наличии тяжелой легочной гипертензии, характеризовались наибольшей тяжестью дыхательной недостаточности, в то время как усиление кашля и продукции мокроты были незначительными. Частота обострений не влияла на тяжесть обострений в группе коморбидной патологии; в группе ХОБЛ при обострениях у больных с частыми обострениями тяжесть дыхательной недостаточности была выше, чем у больных с редкими обострениями. Вероятно, у больных фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ тяжесть гипоксемии во время обострения усугубляется снижением перфузии альвеол из-за легочной гипертензии [215; 249; 358].

Вентиляционная функция легких у больных ХОБЛ с частыми обострениями в сочетании с АГ характеризовалась большей скоростью снижения ОФВ1 % и большей легочной гиперинфляцией относительно других сравниваемых групп пациентов.

Следует отметить, что в настоящем исследовании АГ являлась одним из предикторов обострений ХОБЛ с последующей госпитализацией, а тяжелая легочная гипертензия – предиктором течения заболевания с редкими обострениями. Определено, что при наличии коморбидной АГ, по сравнению с

ХОБЛ без АГ, выше частота обострений, не требующих терапии антибактериальными препаратами. Возможно, к развитию обострений предрасполагает исходно высокий уровень системного воспаления, характерный для больных ХОБЛ в сочетании с АГ [13; 174; 286]. Этот же факт может объяснять большую частоту обострений, требующих госпитализации. Течение заболевания без обострений при фенотипе ХОБЛ в сочетании с АГ с тяжелой ЛГ, может означать иные, чем в группе ХОБЛ и АГ, механизмы формирования данного субфенотипа.

На основании расчета прогностических индексов, фенотип ХОБЛ в сочетании с АГ оценивается как более тяжелая патология, чем только ХОБЛ. При коморбидной форме патологии уже при средней степени тяжести ограничения воздушного потока определяются системные проявления заболевания в виде снижения активной клеточной массы тела, преимущественно, в подгруппе с частыми обострениями ХОБЛ.

Максимальные значения индекса BODE наблюдались в подгруппе ХОБЛ с тяжелой легочной гипертензией в сочетании с АГ.

В группе фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ 54 % больных соответствовали группе D по классификации GOLD (2017) [263], тогда как в группе ХОБЛ без АГ доля больных группы А и группы D оказалась одинаковой и составляла по 43,5 %. В подгруппе ХОБЛ с тяжелой ЛГ и АГ преобладали больные группы В.

В подгруппе ХОБЛ с тяжелой легочной гипертензией в сочетании с АГ больше оказались выражены структурные нарушения правых предсердия и желудочка, особенно диастолической функции правого желудочка, по сравнению с ХОБЛ без коморбидности с АГ и без легочной гипертензии. Для ХОБЛ в сочетании с АГ, особенно для больных с тяжелой легочной гипертензией, характерно развитие гипоксемии.

При стратификации по частоте обострений выявлено преобладание легочной гипертензии, структурных и функциональных изменений правых отделов сердца у больных ХОБЛ с редкими обострениями в сочетании с АГ

(площадь правого предсердия, IRVT, индексTei), тогда как в группе ХОБЛ без коморидности — напротив, при частых обострениях (площадь правого предсердия), что может косвенно указывать на различия в механизмах формирования сосудистого компонента ХОБЛ.

Для группы больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ в качестве значимых клинических предикторов были установлены: число госпитализаций по поводу обострений ХОБЛ в течение года, CAT, SGRQ, ООЛ/ОЕЛ, АКМ, СДЛА и PaO_2. Для подгруппы ХОБЛ с тяжелой легочной гипертензией в сочетании с АГ значимыми клиническими предикторами являлись: число госпитализаций в связи с обострением ХОБЛ в течение года, СДЛА, ТШХ, SGRQ, ООЛ/ОЕЛ, PaO_2. С наличием коморбидной АГ и одновременно частых обострений оказались ассоциированы: число госпитализаций по поводу обострений ХОБЛ в течение года, CAT, SGRQ, ФОЕ, снижение ОФВ1 % в течение года, АКМ. С ХОБЛ без АГ ассоциированы обострения, требующие терапии антибактериальными препаратами, CAT, тяжесть кашля по ВАШ, SGRQ, ООЛ/ОЕЛ, ФОЕ.

На основании особенностей клинических проявлений, нарушений функции внешнего дыхания и газообмена, наличия или отсутствия системных проявлений болезни и состояния гемодинамики малого круга кровообращения, ХОБЛ в сочетании с АГ может рассматриваться как отдельный фенотип заболевания. При этом, выделяются два субфенотипа: ХОБЛ в сочетании с АГ с тяжелой легочной гипертензией и ХОБЛ с частыми обострениями и АГ. Для первого субфенотипа характерны: высокие значения СДЛА (более 35 мм рт. ст.) и ЛСС, структурные нарушения правых отделов сердца, диастолическая дисфункция правого желудочка, гипоксемия, тяжелая одышка, ограничивающая физическую нагрузку, низкие показатели качества жизни, редкие обострения, высокая вероятность обострений, требующих только усиления бронхолитической терапии и низкая вероятность обострений, требующих госпитализации. Для ХОБЛ с частыми обострениями в сочетании с АГ характерны: значительная одышка, ограничение физической активности и низкое качество жизни, вентиляционные нарушения, системные проявления – снижение активной клеточной массы, в структуре обострений

преобладают обострения, требующие госпитализации, терапии системными ГКС.

Особенностями вентиляционной функции легких при фенотипе ХОБЛ в сочетании с АГ были установлены: наибольшая скорость снижения ОФВ1 %, максимальные значения ФОЕ, ООЛ и ООЛ/ОЕЛ. При этом изменения легочных объемов определялись в пределах увеличения умеренной степени тяжести ХОБЛ во всех исследуемых группах [33]. В подгруппе ХОБЛ с тяжелой легочной гипертензией и АГ наблюдалось наибольшее снижение ОФВ1 % в течение года и наибольшая тяжесть гипоксемии, но меньшая – динамической легочной гиперинфляции. Особенностями подгруппы ХОБЛ с частыми обострениями и АГ явились: большая, чем в подгруппах с редкими обострениями, тяжесть ограничения воздушного потока, значительная скорость снижения ОФВ1 % и наибольшее повышение ФОЕ, ООЛ и ООЛ/ОЕЛ.

Резюмируя полученные данные, можно сказать, что значимыми предикторами фенотипа ХОБЛ с тяжелой легочной гипертензией в сочетании с АГ являются параметры, отражающие тяжесть ЛГ, гипоксемию; низкую переносимость физических нагрузок; низкое качество жизни; меньшую тяжесть вентиляционных нарушений и меньшее число госпитализаций из-за обострений ХОБЛ.

Значимыми предикторами для ХОБЛ с частыми обострениями в сочетании с АГ оказались параметры, отражающие тяжесть обострений, значительную динамическую гиперинфляцию легких и ограничение воздушного потока, системные проявления воспаления [34]. Для ХОБЛ без коморбидности значимыми предикторами явились: обострения, требующие антибактериальной терапии; меньшая тяжесть симптомов при оценке САТ, но большая тяжесть кашля; меньшее снижение качества жизни и меньшая тяжесть вентиляционных нарушений. Не были значимы параметры, отражающие тяжесть сосудистого компонента ХОБЛ – нарушения гемодинамики малого круга кровообращения и переносимость физической нагрузки.

У обследованных больных фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ выявлялись сдвиги в параметрах системной гемодинамики, определяемые степенью тяжести легочной гипертензии: частота сердечных сокращений оказалась выше у пациентов

с ХОБЛ при наличии тяжелой ЛГ в сочетании с АГ, что обьяснялось реакцией вегетативной нервной системы на гипоксемию, характерную для пациентов с высокими значениями систолического давления в легочной артерии [172]. Аналогичные изменения прослеживались в отношении показателей дневной и ночной вариабельности АД, а также – скорости утреннего подьема систолического и диастолического АД, которые в подгруппе ХОБЛ в сочетании с АГ и тяжелой легочной гипертензией имели повышающий тренд по сравнению с данными подгруппы с невысокой легочной гипертензией и опережали аналогичные значения в группе АГ. Наибольшая вариабельность ночных уровней диастолического АД была обнаружена в подгруппе ХОБЛ с редкими обострениями в сочетании с АГ в связи с преобладанием в данной подгруппе пациентов с тяжелой легочной гипертензией, для которых характерны значительные суточные колебания АД [126; 322].

При оценке ковариат оказалось, что на ночную вариабельность систолического и диастолического АД оказывает влияние только частота обострений ХОБЛ, тогда как на показатель среднего гемодинамического давления – длительность ХОБЛ.

У пациентов с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ были выявлены сдвиги в параметрах структуры и функции левых отделов сердца и крупных сосудов, обусловленные степенью легочной гипертензии [443]. Признаки гипертрофии левого желудочка, включающие показатели ММЛЖ, ИММЛЖ, ТМЖП и ТЗСЛЖ, оказалась наиболее высокими при коморбидности ХОБЛ и АГ при наличии тяжелой легочной гипертензии. При оценке ковариат, кроме основного фактора (коморбидной ХОБЛ), на показатели влияла частота обострений ХОБЛ.

Относительный риск гипертрофии левого желудочка при фенотипе ХОБЛ в сочетании с АГ, в сравнении с АГ, составил 2,0, при увеличении абсолютного дополнительного риска 25 %, тогда как гипертрофии левого желудочка при ХОБЛ с тяжелой легочной гипертензией и АГ, в сравнении с ХОБЛ и АГ без таковой, имела значение в 1,68, а увеличение абсолютного дополнительного риска – 22 %.

При стратификации по частоте обострений были установлены большие

значения структурных параметров левых отделов сердца у больных коморбидным вариантом течения ХОБЛ с частыми обострениями в сочетании с АГ по сравнению с группой АГ.

При функциональном исследовании левых отделов сердца наиболее значимые признаки диастолической дисфункции по типу замедленной релаксации [355], включали: скорость раннего и позднего диастолического наполнения левого желудочка (E и A), отношение E/A, время изоволюмического расслабления левого желудочка (IVRT) и замедления кровотока раннего диастолического наполнения левого желудочка (DT) и регистрировались в подгруппе ХОБЛ в сочетании с АГ с тяжелой легочной гипертензией.

Относительный риск диастолической дисфункции при наличии фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ, в сравнении с ХОБЛ без АГ, составил 1,39, а увеличение абсолютного дополнительного риска равнялось 13 %. Относительный риск развития диастолической дисфункции при ХОБЛ с тяжелой ЛГ и АГ, в сравнении с ХОБЛ с легкой легочной гипертензией в сочетании с АГ, имел значение в 1,63, а увеличение абсолютного дополнительного риска – 24 % ($p = 0,035$). Относительный риск при ХОБЛ с тяжелой легочной гипертензией и АГ, в сравнении с ХОБЛ без АГ, равнялся 1,87, увеличение абсолютного дополнительного риска составило 29 %.

При стратификации по частоте обострений были установлены большие изменения показателей функции левых отделов сердца у больных фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ с редкими обострениями ХОБЛ, что являлось характерным для пациентов с тяжелой легочной гипертензией [216; 301; 490].

Ремоделирование общей сонной артерии по соотношению ТИМ/Д оказалось повышенным в группах больных фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ, в первую очередь, с тяжелой легочной гипертензией. На частоту ремоделирования сосудов влияли наличие коморбидной ХОБЛ и ее обострений: показатели ТИМ/Д имели наибольшие значения в подгруппе ХОБЛ с частыми обострениями и в сочетании с АГ.

У пациентов с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ определялись нарушения

механизмов компенсаторной реакции микроциркуляторного русла на внешнесредовые воздействия, обусловленные степенью тяжести легочной гипертензии [266; 417]. Так, базальный показатель микроциркуляции, вазомоторные колебания (LF), пульсовые колебания (CF), оказались в наибольшей степени сниженными при коморбидности ХОБЛ и АГ на фоне тяжелой легочной гипертензии. При оценке ковариат на показатели микроциркуляции влияла только частота обострений ХОБЛ.

При проведении функциональных проб (дыхательной, окклюзионной и тепловой) признаки сосудистой дистонии были зафиксированы в подгруппе ХОБЛ с тяжелой легочной гипертензией и АГ, в том числе: изменения показателей резерва капиллярного кровотока в дыхательной пробе (ДП РКК); «биологического нуля» (ОП биол.нуль), резерва кровотока (ОП РК) и времени полувосстановления кровотока (ОП Т1/2) – в окклюзионной пробе; отношение показателя микроциркуляции в процессе тепловой пробы к его исходным значениям (ТП ПМ/ПМ исх.). При оценке ковариат, кроме основного фактора (коморбидной ХОБЛ), на показатели влияла частота обострений ХОБЛ.

При стратификации по частоте обострений были установлены большие изменения функции микроциркуляторного русла у больных коморбидным вариантом течения ХОБЛ с редкими обострениями и АГ, более тяжелым течением заболевания, определяющим сосудистые осложнения [437]. Структурно-функциональными параметрами системной гемодинамики, микроциркуляции и показателей левого желудочка, ассоциированными с коморбидным течением ХОБЛ и АГ явились: ТИМ/Д, суточный профиль АД «non‑dipper» и базальный уровень показателя микроциркуляции.

Наименьшая пятилетняя выживаемость без сердечно-сосудистых осложнений отмечалась в группе пациентов с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ у пациентов с тяжелой легочной гипертензией и частыми обострениями ХОБЛ. С выживаемостью без сердечно-сосудистых событий у больных АГ оказались ассоциированы: коморбидная ХОБЛ, ТИМ/Д, вариабельность ДАД ночью.

Пятилетняя выживаемость без ремоделирования крупных сосудов была

меньше в группе больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ, по сравнению с изолированным течением АГ, и наиболее часто регистрировалась у больных с тяжелой легочной гипертензией и редкими обострениями ХОБЛ. С выживаемостью без ремоделирования сосудов у больных АГ были ассоциированы: коморбидная ХОБЛ и тип суточного профиля АД «non-dipper».

Изменения в компонентом составе тела у больных фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ наблюдались, преимущественно, у пациентов с частыми обострениями ХОБЛ в виде нарастания содержания внеклеточной жидкости в 1,2 раза относительно контрольных значений. Вместе с тем показатели активно-клеточной массы и фазового угла у данной подгруппы пациентов оказались ниже контрольных цифр в 1,2 раза, что указывало на ухудшение клеточного метаболизма.

Изучение обменных процессов позволило определить в подгруппе больных ХОБЛ с частыми обострениями и в сочетании с АГ нарушения липидного спектра в виде увеличения от контрольных цифр ХС ЛПНП – в 1,2 раза, триглицеридов – в 1,5 раз и индекса атерогенности – в 1,6 раз, на фоне снижения ХС ЛПВП в 1,9 раз. У пациентов ХОБЛ с редкими обострениями и АГ цифровые значения ряда показателей также имели различия с референсными значениями и составляли для ХС ЛПОНП, триглицеридов и ХС ЛПВП – в 1,7; 1,2 и в 1,5 раза соответственно.

У пациентов с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ было зафиксировано снижение белковой фракции преальбумина в сравнении с контролем; при этом различия для пациентов с частыми обострениями ХОБЛ составляли 1,4 и 1,3 раза соответственно, а для больных редкими обострениями – 1,2 и 1,3 раза соответственно.

Наиболее выраженные нарушения адипокинового статуса были обнаружены у пациентов ХОБЛ с частыми обострениями и в сочетании с АГ: значения свободного лептина превышали контрольные цифры в 2,5 раза, отличались от аналогичных показателей в группах АГ и ХОБЛ в 1,2 и 1,7 раза соответственно. Кроме этого, в данной подгруппе больных были зарегистрированы минимальные уровни лептин-связывающего рецептора, отличавшиеся от показателей

контрольной группы, АГ и ХОБЛ в 1,6, 1,3 и 1,6 раза соответственно. Аналогичные сдвиги обнаруживались в подгруппе пациентов коморбидного течения заболеваний с редкими обострениями ХОБЛ, где различия с контрольными показателями составляли 1,4 раза, с группой ХОБЛ – 1,4 раза.

Полученные данные согласуются с работами ряда авторов, показавших, что у больных ХОБЛ выявляется снижение числа рецепторов к лептину в подкожно-жировой клетчатке, полное исчезновение их в миоцитах, а чувствительность клеток кожи и скелетной мускулатуры к адипонектину, напротив, повышается.

Наиболее высокое значение резистина было отмечено в подгруппе больных ХОБЛ с частыми обострениями и в сочетании с АГ, превышавшее значения контрольной группы и ХОБЛ в 1,5 и 1,2 раза соответственно, при наименьших значениях адипонектина – в 1,6 и 1,3 раза соответственно. Полученные данные свидетельствовали о выраженном нарушении гормональной активности жировой ткани и высоком уровне системного воспаления в условиях коморбидности ХОБЛ и АГ.

Изучение корреляционных взаимосвязей позволило обнаружить, что у больных фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ высокие ассоциации активно-клеточной массы. Ассоциации АКМ с уровнем преальбумина, одновременной высокой обратной корреляции с частотой выявления СПАД «non-dipper», показателями компонентного состава тела, индексом атерогенности, прямые с лептин-связывающим рецептором, с адинонектином, уровнем свободного лептина, резистина. Указанное позволяет предполагать, что активно-клеточная масса представляет собой диагностически значимый маркер состояния нутритивного статуса, достоверно отражающий выраженность метаболических расстройств.

Ведущими дополнительными критериями диагностики нутритивных нарушений у пациентов с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ могут быть указаны: в перечне антропометрических показателей – активно-клеточная масса, среди метаболических маркёров – индекс атерогенности; в числе показателей адипоцитокинового статуса – лептин-связывающий рецептор, адипонектин.

В результате исследования выявлены особенности дисбаланса регуляторных молекулярных систем – факторов, продуцируемых эндотелием, вазоактивных пептидов, РААС, системы оксиданты-антиоксиданты, провоспалительных цитокинов, хемоаттрактантов, системы репарации тканей, системы протеиназы/антипротеиназы, белков острой фазы при ХОБЛ в сочетании с АГ, только ХОБЛ, изолированных формах, а также субфенотипах ХОБЛ, и АГ с тяжелой легочной гипертензией, ХОБЛ с частыми и редкими обострениями и АГ.

Фенотип ХОБЛ в сочетании с АГ формируется в условиях значительной активности оксидативного стресса и снижения антиоксидантной защиты, которые превышали таковые и при ХОБЛ, и при АГ. Наибольшая концентрация окисленных молекул при фенотипе ХОБЛ в сочетании с АГ позволяла говорить о большем повреждении тканей в результате оксидативного стресса в этой группе больных. Оксидативный стресс является одним из факторов, формирующих тяжелую ЛГ при фенотипе ХОБЛ в сочетании с АГ. При ХОБЛ с частыми обострениями и АГ и только ХОБЛ с частыми обострениями активность окислительных реакций выше, чем при редких обострениях ХОБЛ. Активность антиоксидантной системы оказалась наибольшей в подгруппе ХОБЛ с редкими обострениями и АГ.

Молекулярный эндотип ХОБЛ в сочетании с АГ – это наибольшее из всех исследуемых групп повышение концентраций эндотелиальных вазоконстрикторов и прокоагулянтов: уротензина, эндотелина 1, тромбоксана В2, тканевого фактора свертывания, sVCAM, компонентов РААС – ангиотензина 1 и 2; маркеров оксидативного стресса: концентрации свободных радикалов, перекисей липидов, продуктов окисления белков, 8-изо-PGF2α, 8 OHdG; провоспалительных цитокинов: ФНО α, хемоаттрактантов MCP 1 и RANTES, белков острой фазы пентраксина 3 и фибриногена, цитокина завершающей фазы воспаления FGF 2, фактора гипертрофии кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток кардиотрофина 1, протеиназ ММР 2 и ММР 1, нейтрофильной эластазы. Вместе с тем при фенотипе ХОБЛ в сочетании с АГ определяются наименьшие концентрации: вазодилататора – оксида азота, протектора против гипертрофии кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток –

салусина α, антипротеазы SLPI. Также молекулярный эндотип ХОБЛ в сочетании с АГ характеризовался меньшей, чем при ХОБЛ, но большей, чем при АГ, концентрацией ММР 9, меньшим, чем при АГ без коморбидности, повышением концентрации АПФ, сопоставимыми с АГ без коморбидности снижением вазодилататора 6-кето- простагландина F1α и повышением фактора, ингибируемого АПФ, сопоставимым с ХОБЛ без коморбидности снижением общего антиоксидантного статуса сыворотки, концентрации Cu/ZnSOD, повышением концентрации миелопероксидазы, провоспалительных цитокинов IL1 β, MIF, хемоаттрактанта MIP 1β, ростового фактора MSP. Прогностически значимыми факторами для ХОБЛ и АГ явились: компонент РААС ангиотензин 2, профиброзный цитокин FGF 2 и компонент системы протеазы/антипротеазы ММР 9.

Молекулярный эндотип ХОБЛ без АГ характеризовался: наибольшим повышением концентрации ММР 9; меньшим, чем при коморбидной форме патологии, но большем, чем при АГ без ХОБЛ повышением концентраций перекисей липидов, продуктов окисления белков, 8-изо-PGF2α, 8 OHdG, ФНО α, MCP 1 и RANTES, фибриногена, пентраксина 3, FGF 2, ММР 2 и ММР 1; повышением, относительно группы контроля, концентраций уротензина, эндотелина 1, тромбоксана В2, тканевого фактора свертывания, sVCAM свободных радикалов, кардиотрофина 1, нейтрофильной эластазы и снижением концентраций 6-кето-простагландина F1α, салусина α, SLPI; сопоставимым с коморбидным состоянием, повышением концентраций миелопероксидазы, MIP 1β, MSP, MIF, а также снижением общего антиоксидантного статуса сыворотки и концентрации Cu/ZnSOD; одинаковыми с группой контроля значениями оксида азота, фактора, ингибируемого АПФ и повышения ангиотензина 1, ангиотензина 2, АПФ.

Молекулярный эндотип АГ без ХОБЛ представлен максимальным повышением концентрации АПФ; меньшим, по сравнению с коморбидной патологией, но большим по сравнению с ХОБЛ повышением уротензина, эндотелина 1 и тромбоксана В2, тканевого фактора свертывания, sVCAM, кардиотрофина 1; снижением концентраций оксида азота, салусина α;

повышением ангиотензина 1 и ангиотензина 2, перекисей липидов, 8-изо-PGF2α, 8 OHdG, ФНО α, MCP 1 и RANTES, фибриногена, пентраксина 3, FGF 2, MMP 2 и MMP 1; одинаковым с коморбидным состоянием снижением вазодилататора 6-кето-простагландина F1α, фактора, ингибируемого АПФ; соответствующими показателям здоровых людей общим антиоксидантным статусом сыворотки, концентрацями Cu/ZnSOD, миелопероксидазы, свободных радикалов, IL1 β, MIP 1β, MSP, MIF, нейтрофильной эластазы и SLPI. Прогностически значимы для эндотипа АГ: компоненты РААС – фактор, ингибируемый АПФ и ангиотензин 1; эндотелиальные факторы – уротензин, оксид азота и тромбоксан B2, фактор гипертрофии миокарда и сосудов кардиотрофин 1.

Молекулярный эндотип ХОБЛ с тяжелой легочной гипертензией в сочетании с АГ отличался максимальными концентрациями вазоконстрикторов уротензина, ангиотензина 1 и ангиотензина 2; маркера оксидативного стресса с повреждением мембран 8-изо-PGF2α, макрофагальных хемоаттрактантов MCP 1 и RANTES, провоспалительного цитокина MIP-1 β, острофазового белка фибриногена; минимальными концентрациями вазодилататора – оксида азота, фактора, ингибируемого АПФ и фактора, ингибирующего гипертрофию кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток – салусина α.

Молекулярный эндотип ХОБЛ с частыми обострениями в сочетании с АГ составляли высокие концентрации провоспалительных, вазоконстрикторных, прокоагулянтных, профиброзных факторов, маркеров высокой активности окислительных реакций, таких как тромбоксан B2, sVCAM, свободные радикалы, 8-изо-PGF2α, ФНОα, MCP 1, MIP-1 β**,** FGF 2, кардиотрофин 1 пентраксин 3, фибриноген и низкие концентрации вазодилататора оксида азота и фактора, блокирующего гипертрофию – салусина α.

Молекулярный эндотип ХОБЛ с редкими обострениями и в сочетании с АГ характеризовался высокими концентрациями ангиотензина 2 и низкими концентрациями фактора, ингибируемого АПФ; снижением концентрации фермента антиоксидантной защиты Cu/ZnSOD.

Таким образом, молекулярный эндотип ХОБЛ в сочетании с АГ отличается от

такового при изолированном течении каждого из заболеваний и способствует, с одной стороны, формированию выраженного сосудистого компонента ХОБЛ: тяжелой легочной гипертензии, которая во многом определяет клинико-функциональные особенности заболевания, с другой – тяжелому и неблагоприятному течению АГ: формированию неблагоприятного профиля суточного ритма АД, раннему и тяжелому ремоделированию сердца и сосудов, высокой частоте сердечно-сосудистых событий. Выявленные различия показывают, что коморбидность является не простой суммой двух болезней, но отдельным фенотипом, обусловленным взаимодействием механизмов, формирующих оба заболевания [203; 358].

Полученные данные – еще один аргумент в пользу того, что в качестве отдельных фенотипов и эндотипов ХОБЛ могут рассматриваться коморбидность ХОБЛ и АГ, коморбидность ХОБЛ с тяжелой легочной гипертензией и АГ, коморбидность ХОБЛ с частыми обострениями и АГ [188].

Субфенотип ХОБЛ с частыми обострениями и АГ характеризуется наибольшей активностью системного воспаления и взаимосвязанной с воспалением значительной дисфункцией эндотелия и, как следствие, неблагоприятным течением как ХОБЛ, так и АГ.

В проведенном исследовании ХОБЛ без АГ характеризовалась процессами воспаления и оксидативного стресса, эндотелиальная дисфункция присутствовала, но гиперактивация РААС не была выявлена. Молекулярный спектр АГ без ХОБЛ представлен, в основном, компонентами РААС, эндотелиальными вазоконстрикторами и прокоагулянтами, факторами, стимулирующими гипертрофию ГМК сосудов и кардиомиоцитов.

При исследовании полиморфных вариантов генов Ins/Del I/D (rs4646994) гена ангиотензин-превращающего фермента у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ было установлено, что аллели I/D, которые регистрируются, преимущественно, при нормальном АД, были отмечены лишь у 44,5 % обследованных, тогда как полиморфный вариант D/D – выявлялся в 25,8 %

случаев, что превышало показатели в группах контроля и изолированной АГ в 1,5 и 1,3 раза соответственно.

Изучение значимости различий по частоте встречаемости различных генотипов полиморфного локуса Ins/Del I/D (rs4646994) гена ангиотензин-превращающего фермента позволило зафиксировать у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ наибольшую взаимосвязь по полиморфному варианту D/D, который ассоциируется с повышенным риском серечно-сосудистых заболеваний [324].

При сравнительном изучении частоты вариантов СПАД у различных генотипов полиморфного локуса Ins/Del I/D (rs4646994) гена ангиотензин-превращающего фермента оказалось, что варианты СПАД «dipper» наиболее часто обнаруживались у осмотренных с полиморфным вариантом I/I, свойственным людям с нормальным АД (63,2 %). Существенно меньшим при данном полиморфизме оказалось число пациентов с негативными вариантами СПАД-«non-dippers» и «night-pickers» – 18,4 и 2,6% соответственно. В то же время неблагоприятный вариант полиморфизма D/D, напротив, регистрировался в половине случаев (45,5%) у больных с СПАД – «non-dippers», что достоверно превышало показатели для того же полиморфного локуса Ins/Del I/D (rs4646994) гена АПФ при СПАД «dippers» в 2,5 раза. У больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ обнаружена наибольшая взаимосвязь по аллели D/D (rs4646994) гена АПФ с вариантом СПАД «non-dippers».

Согласно изучения показателей АПФ, окислительного метаболизма липидов, маркеров ремоделирования миокарда при различных генотипах полиморфного локуса Ins/Del I/D (rs4646994) гена АПФ, у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ при наличии неблагоприятного полиморфизма D/D показатели активности АПФ оказались в 2,3 раза выше, чем при позитивном полиморфизме I/I : (68,6 ± 10,9) ед./АСЕ по сравнению с (29,4 ± 4,9) ед./АСЕ ($p < 0,01$). Противоположная направленность касалась ингибитора ангиотензин-превращающего фермента N-ацетил Ser-Asp-Lys-Pro, величина которого у пациентов с фенотипом коморбидного течения ХОБЛ и АГ при наличии

полиморфизма D/D была в 1,7 раза ниже, чем при I/I и равнялась (1,62 ± 0,5) нмоль/л по сравнению с (2,76 ± 0,5) нмоль/л.

Изучение частоты генотипов полиморфного локуса M235T гена AGT (ангиотензиногена) у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ показало, что частота обнаружения аллелей M/M, выявляемых у здоровых людей, составляла лишь 26,6 %, тогда как полиморфный вариант T/T был выявлен в 28,1 % случаев, что превышало показатели в группах контроля и изолированной АГ в 2,1 и 1,2 раза соответственно ($p < 0,05$).

Результаты изучения показателей ангиотензина в плазме крови больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ при различных генотипах полиморфного локуса M235T(rs699) гена AGT (ангиотензиногена) свидетельствовали о том, что при наличии неблагоприятного полиморфизма T/T показатели содержания в крови ангиотензина I и II оказались выше в 1,5 и 1,9 раза соответственно, чем при положительном полиморфизме M/M : (52,2 ± 6,9 и 19,6 ± 2,4) пг/мл по сравнению с (35,3 ± 7,8 и 10,2 ± 3,2) пг/мл ($p < 0,05$). Противоположная направленность касалась оксида азота, величина которого при наличии полиморфизма T/T оказалась в 2,2 раза ниже, чем при M/M и равнялась (3,5 ± 1,9) нмоль/л по сравнению с (7,8 ± 2,3) нмоль/л ($p < 0,01$).

Частота полиморфного локуса Arg389Gly гена бета-1‑адренергического рецептора ADRB1 в общей популяции составляет от 24 до 34 %, у больных АГ от 45 до 65 %, тогда как у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ полиморфный вариант Arg/Arg был выявлен в 68,8 % случаев, что превышало показатели в группах контроля и изолированной АГ в 1,9 и 1,4 раза соответственно ($p < 0,05$).

Анализ показателей гемодинамики у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ различных генотипов полиморфного локуса Arg389Gly гена β‑1‑адренергического рецептора ADRB1 свидетельствовал о наиболее высоких значениях (ЧСС, САД и ДАД) у носителей генотипа Arg/Arg по сравнению с больными, имеющими генотипы Arg/Gly и Gly/Gly.

Результаты исследования у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ значимости различий по морфометрическим показателям левого желудочка, генотипа Arg/Arg полиморфного локуса Arg389Gly гена ADRB1 свидетельствовали о преобладании показателей гипертрофии левого желудочка у лиц с генотипом Arg/Arg, относительно носителей генотипа Arg/Gly полиморфного локуса Arg389 Gly гена ADRB1.

Наиболее неблагоприятные полиморфные варианты генов были обнаружены у пациентов с выделенным субфенотипом, проявляющимся частыми обострениями ХОБЛ при тяжелой одышке, низкой переносимости физических нагрузок, легочной гипертензии.

При изучении частоты генотипов полиморфного локуса C-2508T (rs 1024611) гена моноцитарного хемотаксического фактора-1 (MCP-1) было установлено, что у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ аллели C/C, выявляемые у здоровых людей, были отмечены лишь у 5,5 % обследованных, тогда как полиморфный вариант T/T был выявлен в 53,9 % случаев, что превышало показатели в группах контроля в 1,2 раза ($p < 0,05$).

Результаты изучения частоты генотипов полиморфного локуса –765 G/C гена COX2 — циклооксигеназы указывали на высокий риск сосудистого воспаления у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ: аллели G/G, выявляемые у здоровых людей, были отмечены лишь у 7 % обследованных, тогда как полиморфный вариант C/C был обнаружен в 31 % случаев, что превышало показатели в группах контроля и изолированной АГ в 2,0 и 1,2 раза соответственно ($p < 0,05$).

При исследовании у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ показателей медиаторов воспаления и маркеров ремоделирования сосудов при различных генотипах полиморфизма –765 G/C гена COX2 – циклооксигеназы оказалось, что наиболее высокие значения биомаркеров сосудистого воспаления, дестабилизации атеросклеротической бляшки, сосудистого кальциноза и тромбогенности сосудистой стенки обнаруживаются у больных с полиморфным вариантом C/C.

Частота выявления полиморфного локуса Ala 16 Val (rs4880) гена MnSOD (Супероксиддисмутазы) указывала на то, что у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ, аллели С/С, выявляемые у здоровых людей, регистрируются лишь у 14,8 % обследованных, тогда как полиморфный вариант Т/Т – в 32 % случаев, что превышает показатели в группах контроля и изолированной АГ в 1,9 и 1,2 раза соответственно ($p < 0,05$).

При изучении показателей про- и антиоксидантных систем в сыворотке и плазме крови при различных генотипах полиморфизма Ala 16 Val (rs4880) гена MnSOD (супероксиддисмутазы) у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ оказалось, что наиболее значимые изменения характерные для оксидативного стресса (сниженные параметры общего антиоксидантного статуса, концентрации свободных радикалов, перекисей липидов, продуктов окисления белков) [378], были обнаружены у больных с фенотипом коморбидного течения ХОБЛ и АГ с полиморфным генотипом Т/Т.

Обращал на себя внимание тот факт, что большие сдвиги отмечались у пациентов с выделенным субфенотипом, проявляющимся частыми обострениями ХОБЛ, при тяжелой одышке, низкой переносимости физических нагрузок, легочной гипертензии.

На основании проведенного регрессионного межсистемного анализа по интегральной оценке клинических, функциональных, молекулярных предикторов получены дополнительные диагностические критерии фенотипа ХОБЛ в сочетании с АГ и его субфенотипов – с тяжелой легочной гипертензией и частыми обострениями ХОБЛ. Значимыми диагностическими критериями для фенотипа ХОБЛ в сочетании с АГ явились параметры, отражающие тяжесть обострений (число госпитализаций в связи с обострением ХОБЛ в течение года, АКМ) и симптомов (CAT), низкое качество жизни (SGRQ), значительную статическую гиперинфляцию легких (ООЛ/ОЕЛ), тяжесть легочной гипертензии (ЛСС, СДЛА) и гипоксемии (PaO_2), отклонения в морфо-функциональных показателях сердца (толщина передней стенки правого желудочка, IVRT, Tei, ИММЛЖ), системной гемодинамики и микроциркуляции («non-dipper», ТИМ/Д в

общей сонной артерии, базальный уровень ПМ), концентраций компонентов РААС (ангиотензин 1 и 2), маркеров эндотелиальной дисфункции (оксида азота, вазодилататора 6-кето-простагландина F1α, протектора против гипертрофии кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток салусина α, антипротеазы SLPI. оксидативного стресса и АОЗ(8-изо-PGF2α, 8 OHdG, Cu/ZnSOD), факторов воспаления (провоспалительных цитокинов ФНО α, хемоаттрактантов MCP 1 и RANTES, белков острой фазы пентраксина 3 и фибриногена, цитокина завершающей фазы воспаления FGF 2, фактора гипертрофии кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток кардиотрофина 1, протеиназ MMP 2 и MMP 1, нейтрофильной эластазы, MMP 9).

Клинико-функциональными диагностическими критериями субфенотипа ХОБЛ при наличии тяжелой легочной гипертензии и в сочетании с АГ явились параметры, отражающие тяжесть ЛГ как основной признак субфенотипа, гипоксемию, низкую переносимость физических нагрузок, низкое качество жизни (число госпитализаций в связи с обострением ХОБЛ в течение года, СДЛА, PaO_2,ТШХ, SGRQ, ООЛ/ОЕЛ, толщина передней стенки правого желудочка, IVRT, Tei); для молекулярного эндотипа ХОБЛ в сочетании с АГ с тяжелой ЛГ значимыми являлись параметрами концентрации уротензина, ангиотензина 1 и 2, маркера оксидативного стресса с повреждением мембран 8-изо-PGF2α, макрофагальных хемоаттрактантов MCP 1 и RANTES, провоспалительного цитокина MIP-1 β, острофазового белка фибриногена, минимальными концентрациями вазодилататора оксида азота, фактора, ингибируемого АПФ и фактора, ингибирующего гипертрофию кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток салусина α.

Клинико-функциональными диагностическими критериями субфенотипа ХОБЛ с частыми обострениями и в сочетании с АГ была тяжесть симптомов (CAT), низкое качество жизни (SGRQ), значительная статическая гиперинфляция легких (ООЛ/ОЕЛ, АКМ), ограничение воздушного потока (снижение ОФВ1 % в течение года,), нарушения со стороны гемоциркуляции (ИММЛЖ,ТИМ/Д), системы оксиданты-антиоксиданты (8-изо-PGF2α), эндотелиальной дисфункции

(тромбоксан В2, кардиотрофин 1, пентраксин 3, NO, салусин α), значительные системные проявления воспаления (фибриноген, sVCAM, ФНОα, MCP 1, MIP-1 β, FGF 2).

При изучении предикторов общей пятилетней выживаемости в группе больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ наиболее значимыми оказались параметры, характеризующие гипоксемию, нарушение микроциркуляции, гиперактивацию РААС и системное воспаление. PaO_2 оказался более надежным предиктором выживаемости, чем СДЛА и другие параметры гемодинамики малого круга кровообращения. Из маркеров системного воспаления наиболее значимым оказался MMP9 – фактор, участвующий как в воспалении и в формировании эмфиземы, так и в развитии нестабильности атеросклеротической бляшки [267; 399; 534].

В группе ХОБЛ наиболее значимыми предикторами общей пятилетней выживаемости были параметры, ассоциированные с локальным и системным воспалением, в группе АГ – параметры, характеризующие тяжесть ремоделирования сосудов, активацию РААС [486].

Коморбидная АГ увеличивает вероятность сердечно-сосудистой смерти у больных ХОБЛ: пятилетняя выживаемость при фенотипе ХОБЛ в сочетании с АГ помимо хорошо известных факторов риска ассоциирована с легочной гипертензией, структурно-функциональными нарушениями правых отделов сердца, легочной гиперинфляцией и нарушениями микроциркуляции, которые при взаимодействии вызывали хроническую гипоксемию тканей. Ассоциация с пятилетней выживаемостью в зависимости от наличия сердечно-сосудистых событий в крови больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ высоких концентраций вазоконстриктора уротензина 2, компоненов РААС ангиотензина 1, ангиотензина 2 и фактора, ингибируемого АПФ, одновременно с компонентами воспалительных реакций MCP-1,MIP-1 β, MMP 9 и продукта перекисного окисления липидов 8-изо-PGF2α, также являющихся частью процессов ремоделирования сосудов и повышения сосудистого тонуса [35; 535], позволяют предположить возможные молекулярные механизмы формирования выраженного

сосудистого компонента. Дополнительно сама гипоксемия является вазоконстрикторным и провоспалительным фактором, что у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ может вести к формированию порочного круга [202; 250].

При ХОБЛ средней тяжести отсуствует, как правило, хроническая гипоксемия, и развитие сердечно-сосудистых катастроф связано, прежде всего, с системным воспалением, вызывающим нестабильность атеросклеротических бляшек (с общей пятилетней выживаемостью были ассоциированы клинические и лабораторные проявления системного воспаления и не были ассоциированы вентиляционные нарушения и газовый состав крови), а на общую выживаемость влияют и воспаление, и вентиляционные нарушения [114]. Возможно, ремоделирование легочной ткани у больных ХОБЛ без АГ определяет риск неблагоприятных исходов от респираторных причин [490]. Различия общей и обусловленной кардиоваскулярными осложнениями выживаемости и их предикторов может быть следствием различий механизмов формирования фенотипа ХОБЛ в сочетании с АГ и ХОБЛ без коморбидности [216].

Резюмируя результаты исследования выживаемости, возможно говорить, что сердечно-сосудистые заболевания явились ведущей причиной смерти во всех группах больных. Вероятность смерти в течение пяти лет в группах фенотипа ХОБЛ в сочетании с АГ и ХОБЛ без АГ сопоставимы, тогда как вероятность смерти от сердечно-сосудистых причин выше – при коморбидной форме патологии. Наименьшую общую и связанную с сердечно-сосудистыми заболеваниями выживаемость наблюдали у больных ХОБЛ с тяжелой легочной гипертензией в сочетании с АГ. Частые обострения ХОБЛ снижали выживаемость у больных ХОБЛ, но не у больных ХОБЛ и АГ, возможно, за счет того, что большинство больных ХОБЛ и АГ с тяжелой легочной гипертензией имели редкие обострения.

Регрессионный анализ показал качественное отличие факторов, ассоциированных с выживаемостью больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ и ХОБЛ без АГ. Для коморбидной формы патологии предикторами общей и сердечно-сосудистой выживаемости явились: гипоксемия (PaO_2), а также клинико-функциональные показатели и симптомы, патогенетически

взаимосвязанные с гипоксемией – ТШХ, mMRC (но не САТ, что указывало на прогностическую значимость одышки, но не других симптомов ХОБЛ), АКМ, ООЛ, ООЛ/ОЕЛ, СДЛА, ЛСС, толщина передней стенки правого желудочка, IVRT правого желудочка. Прогностическая значимость АКМ может свидетельствовать о влиянии на выживаемость как гипоксемии, так и системного воспаления [206; 255].

Другой особенностью фенотипа ХОБЛ в сочетании с АГ оказалась ассоциация выживаемости и нарушения микроциркуляции, оцененной по базальному уровню микроциркуляции, реакции кожного кровотока в дыхательной и окклюзионной пробах. Нарушение микроциркуляции указывает на участие эндотелиальной дисфункции в формировании ХОБЛ, коморбидной с АГ. Одновременно снижение уровня микроциркуляции приводит к развитию тканевой гипоксии, которая усиливает повреждающий эффект системной гипоксемии [157; 444].

У больных фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ ассоциация с пятилетней выживаемостью, связанной с наличием сердечно-сосудистых заболеваний, высоких концентраций в крови уротензина 2, ангиотензина 1, ангиотензина 2 и фактора, ингибируемого АПФ, одновременно с MCP-1,MIP-1 β, MMP 9 и 8-изо-PGF2α, а также снижение концентрации оксида азота, позволяет предположить, что молекулярным механизмом формирования выраженного сосудистого компонента ХОБЛ, вызывающего хроническую гипоксемию и определяющего неблагоприятный прогноз, является сочетание значительной активности системного воспаления, гиперактивации РААС, эндотелиальной дисфункции [464]. Кроме того, сама гипоксемия является вазоконстрикторным и провоспалительным фактором, а также фактором, активирующим РААС (через ишемию почек) [158].

Согласно полученным данным, традиционные факторы сердечно-сосудистого риска (факт курения, индекс атерогенности) и факторы риска, связанные с системной гипертензией, такие как высокая вариабельность ДАД ночью, тип СПАД «non-dipper», наличие ремоделирования сердца и крупных сосудов (ИММЛЖ,

ТИМ/Д), дополнительно ухудшают прогноз больных коморбидной патологией. При фенотипе ХОБЛ в сочетании с АГ, в отличие от ХОБЛ, выживаемость не была ассоциирована с частотой тяжелых обострений, а также с соответствием больного одной из групп по классификации ABCD. В отличие от группы АГ, в группе ХОБЛ и АГ уровни АД не были предикторами выживаемости.

Таким образом, при оценке общего и сердечно-сосудистого риска при фенотипе ХОБЛ в сочетании с АГ необходимо дополнительно учитывать степень дыхательной недостаточности и состояние малого круга кровообращения.

Фенотипирование ХОБЛ позволяет прогнозировать ответ на терапию и, следовательно, назначить препараты, которые будут эффективны с наибольшей вероятностью и избежать нежелательных явлений лекарств [526]. Соответственно известным особенностям фенотипа, выбор терапии у больных ХОБЛ, коморбидной с АГ, должен учитывать возможное неблагоприятное воздействие на сердечно-сосудистую систему бронхолитиков и противовоспалительных средств, применяемых для лечения ХОБЛ, возможные бронхоконстрикторые эффекты гипотензивных препаратов и одновременно возможные плейотропные эффекты и тех и других. Наличие АГ не является основанием для отказа от лечения ХОБЛ в полном объеме [263].

Учитывая выявленные по результатам обсервационного этапа исследования фенотипические особенности ХОБЛ, коморбидной с АГ, эта группа больных в первую очередь нуждается в максимальной возможной бронходилатации. Формирование гипоксемии и одышки у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ ассоциировано с вентиляционными нарушениями и ЛГ — оба компонента могут быть скорректированы при помощи бронхолитиков, так как увеличение просвета дыхательных путей и снижение их резистентности уменьшает легочную гиперинфляцию и увеличивает объем вентилируемых участков легких, в том числе при физической нагрузке [1; 19; 21; 299; 548], а снижение гипоксемии способствует снижению ЛГ [117]. При фенотипе ХОБЛ в сочетании с АГ наблюдали высокую вероятность обострений, требующих только усиления бронхолитической терапии и обострений, протекающих с тяжелой дыхательной недостаточностью и низкую

вероятность обострений, требующих антибактериальной терапии, что позволяет в этой подгруппе больных ожидать эффективного снижения частоты обострений в результате усиления бронходилатации.

Так как эндотип ХОБЛ, коморбидной с АГ, включал гиперактивацию РААС, которая проявлялась увеличением концентрации ангиотензина 2 и по сравнению с ХОБЛ без коморбидности, и по сравнению с АГ без ХОБЛ, то для коррекции АГ у этих больных целесообразна блокада РААС. Блокаторы рецепторов ангиотензина 2 в отличие от ИАПФ не обладают нежелательными эффектами в виде респираторных симптомов, следовательно, предпочтительны при ХОБЛ. Дополнительно возможны положительные эффекты БРА на бронхо-легочную систему и гемодинамику малого круга кровообращения – антифиброзный, антипролиферативный эффект, уменьшение степени гипертрофии гладкомышечных клеток и как результат уменьшение скорости ремоделирования бронхиол и паренхимы легких [77], а также замедление прогрессирования ремоделирования сосудов малого круга кровообращения и улучшение перфузии легких [30].

В открытом рандомизированном сравнительном одноцентровом клиническом исследовании эффективности аклидиния бромида и телмисартана при фенотипе ХОБЛ в сочетании с АГ в сравнении с тиотропием достигнута первичная конечная точка: терапия аклидинием и телмисартаном эффективнее комбинации тиотропия и телмисартана уменьшала гипоксемию, наибольший эффект получен у больных фенотипом ХОБЛ с тяжелой ЛГ и АГ. Уменьшение гипоксемии на фоне бронходилатационной терапии связано, прежде всего, с улучшением вентиляционной функции легких. Так как исследование газового состава артериальной крови проводили утром перед очередной ингаляцией бронхолитика, то полученные данные подтверждают, что аклидиний, но не тиотропий, обеспечивает эффективную бронходилатацию в течение суток.

Достигнуты вторичные конечные точки исследования, характеризующие динамику ХОБЛ: определено преимущество терапии аклидинием бромид и телмисартаном над тиотропием бромид и телмисартаном относительно динамики

mMRC, ТШХ, SGRQ, ОФВ1 до ингаляции пролонгированного бронхолитика, ОФВ1 после ингаляции пролонгированного бронхолитика, СДЛА, инспираторной ёмкости легких, частоты всех обострений, частоты тяжелых (требующих госпитализации) обострений, потребности в препаратах для неотложной помощи при бронхообструктивном синдроме.

Достигнуто большинство вторичных конечных точек исследования, характеризующих состояние системной гемодинамики и микроциркуляторного русла: терапия аклидинием и телмисартаном больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ эффективнее тиотропия и телмисартана снижала вариабельность САД и ДАД, изменяла суточный профиль АД в сторону благоприятных вариантов (увеличивала долю СПАД «dipper», уменьшала долю «non-dipper»), увеличивала базальный уровень ПМ и уменьшала реакцию кожного кровотока в дыхательной пробе. Не получено преимущества ни одного из исследуемых вариантов лечения относительно снижения САД и ДАД. Наиболее значимые изменения молекулярных факторов (уротензина 2, 8-изо-PGF2α и MCP) наблюдались у пациентов с субфенотипом ХОБЛ с тяжелой ЛГ и в сочетании с АГ после лечения аклидинием бромид и телмисартаном, тогда как у больных, получавших лечение с включением тиотропия бромид и телмисартана изменения не были значимы.

Таким образом, у пациентов с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ терапия аклидинием и телмисартаном эффективнее тиотропия и телмисартана улучшала функцию легких, снижала СДЛА, уменьшала симптомы ХОБЛ и увеличивала переносимость физических нагрузок, снижала потребность в бронхолитиках короткого действия, улучшала показатели оксидативного стресса и воспаления. При этом наибольшая результативность была выявлена у пациентов с субфенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ с тяжелой легочной гипертензией, что может быть воздействием обоих компонентов терапии – бронходилататора и блокатора АТ1 рецепторов ангиотензина 2 [77; 349].

Результаты настоящего исследования подтвердили, что лечение больных фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ аклидинием и телмисартаном, но не

тиотропием и телмисартаном, ассоциировано со снижением частоты всех обострений и обострений, требующих госпитализации [223].

Согласно данным мониторирования параметров гемоциркуляции в динамике лечения было установлено, что применение аклидиния и телмисартана в лечении больных фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ способствует уменьшению гипоксемии за счет бронходилатации и снижению влияния РААС за счет блокады АТ1 рецепторов ангиотензина 2, приводит к улучшению микроциркуляции, активирует перфузию тканей, что может способствовать уменьшению степени ремоделирования сосудов микроциркуляторного русла и снижению их базального тонуса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сочетание бронхолегочных и сердечно-сосудистых заболеваний определяет их взаимное отягощение, ускоренное прогрессирование у больных дыхательной, коронарной и сердечной недостаточности, развитие системных осложнений, включающих нутритивные нарушения.

Формирование фенотипа/эндотипа ХОБЛ в сочетании с АГ происходит на основе взаимодействия процессов системного воспаления, оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции и гиперактивации РААС [111; 323; 365; 481].

Фенотипирование ХОБЛ позволяет прогнозировать ответ на терапию и, следовательно, назначить те препараты, которые будут эффективны с наибольшей вероятностью и избежать нежелательных явлений лекарств, которые с наибольшей вероятностью не принесут пользы [526].

Согласно полученным результатам в клинической картине пациентов с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ, вне зависимости от частоты обострений, преобладала одышка при физической нагрузке, которая у пациентов с тяжелой легочной гипертензией в значительной степени определяла качество жизни больного, снижала уровень физической активности.

В ходе исследования было установлено, что при одинаковом количестве всех обострений и доле больных с частыми обострениями для ХОБЛ в сочетании с АГ характерно увеличение обострений ХОБЛ, потребовавших госпитализации, а также обострений, для купирования которых было необходимо назначение системных ГКС. Одновременно отмечалось значительное число обострений, для разрешения которых достаточно усиления бронхолитической терапии и уменьшение обострений, потребовавших антибактериальной терапии.

На основании расчета прогностических индексов фенотип ХОБЛ в сочетании с АГ оценивается как более тяжелая патология, чем только ХОБЛ: уже при средней степени тяжести ограничения воздушного потока определяются системные проявления заболевания в виде снижения активной клеточной массы тела, преимущественно в подгруппе с частыми обострениями ХОБЛ.

В подгруппе ХОБЛ с тяжелой легочной гипертензией в сочетании с АГ больше оказались выражены, по сравнению с ХОБЛ без коморбидности с АГ и без легочной гипертензии, структурные нарушения правых предсердия и желудочка, особенно диастолической функции правого желудочка.

Для группы больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ в качестве значимых клинических предикторов были установлены: число госпитализаций по поводу обострений ХОБЛ в течение года, САТ, SGRQ, ООЛ/ОЕЛ, АКМ, СДЛА и PaO_2. Для подгруппы ХОБЛ с тяжелой легочной гипертензией в сочетании с АГ значимыми клиническими предикторами являлись: число госпитализаций в связи с обострением ХОБЛ в течение года, СДЛА, ТШХ, SGRQ, ООЛ/ОЕЛ, PaO_2. С наличием коморбидной АГ и, одновременно, частых обострений оказались ассоциированы: число госпитализаций по поводу обострений ХОБЛ в течение года, САТ, SGRQ, ФОЕ, снижение ОФВ1 % в течение года, АКМ. С ХОБЛ без АГ ассоциированы обострения, требующие терапии антибактериальными препаратами, САТ, тяжесть кашля по ВАШ, SGRQ, ООЛ/ОЕЛ, ФОЕ.

В фенотипе ХОБЛ в сочетании с АГ возможно выделить два субфенотипа: ХОБЛ в сочетании с АГ с тяжелой легочной гипертензией и ХОБЛ с частыми обострениями и АГ. Для первого субфенотипа характерны: высокие значения СДЛА (более 35 мм рт. ст.) и ЛСС, структурные нарушения правых отделов сердца, диастолическая дисфункция правого желудочка, гипоксемия, тяжелая одышка, ограничивающая физическую нагрузку, низкие показатели качества жизни, редкие обострения, высокая вероятность обострений, требующих только усиления бронхолитической терапии и низкая вероятность обострений, требующих госпитализации. Для ХОБЛ с частыми обострениями в сочетании с АГ характерны: значительная одышка, ограничение физической активности и низкое качество жизни, вентиляционные нарушения, системные проявления – снижение активной клеточной массы, в структуре обострений преобладают обострения, требующие госпитализации, терапии системными ГКС.

У больных фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ выявлялись сдвиги в параметрах системной гемодинамики, определяемые степенью тяжести легочной

гипертензии: частота сердечных сокращений, показателей дневной и ночной вариабельности АД, скорости утреннего подьема систолического и диастолического АД, суточный профиль АД «non-dipper», показателей микроциркуляции, а также структуры и функции левых отделов сердца и крупных сосудов: признаки гипертрофии левого желудочка, ремоделирование общей сонной артерии по соотношению ТИМ/Д.

Резюмируя полученные данные, можно сказать, что значимыми предикторами фенотипа ХОБЛ с тяжелой легочной гипертензией в сочетании с АГ являются параметры, отражающие тяжесть ЛГ, гипоксемию; низкую переносимость физических нагрузок; низкое качество жизни; меньшую тяжесть вентиляционных нарушений и меньшее число госпитализаций из-за обострений ХОБЛ.

Значимыми предикторами для ХОБЛ с частыми обострениями в сочетании с АГ оказались параметры, отражающие тяжесть обострений, значительную динамическую гиперинфляцию легких и ограничение воздушного потока, системные проявления воспаления. Наименьшая пятилетняя выживаемость без сердечно-сосудистых осложнений отмечалась в группе пациентов с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ у пациентов с тяжелой легочной гипертензией и частыми обострениями ХОБЛ. С выживаемостью без сердечно-сосудистых событий у больных АГ оказались ассоциированы: коморбидная ХОБЛ, ТИМ/Д, вариабельность ДАД ночью.

Пятилетняя выживаемость без ремоделирования крупных сосудов была меньше в группе больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ по сравнению с изолированным течением АГ и была ассоциирована с коморбидной ХОБЛ и типом суточного профиля АД «non-dipper».

Наиболее выраженные нарушения адипокинового статуса были обнаружены у пациентов ХОБЛ с частыми обострениями и в сочетании с АГ: значения свободного лептина достоверно превышали контрольные цифры, отличались от аналогичных показателей в группах АГ и ХОБЛ. Кроме этого, в данной подгруппе больных были зарегистрированы минимальные уровни лептин-связывающего

рецептора, статистически достоверно отличавшиеся от показателей контрольной группы, АГ и ХОБЛ.

Молекулярный эндотип ХОБЛ в сочетании с АГ отличается от такового при изолированном течении каждого из заболеваний и способствует, с одной стороны, формированию выраженного сосудистого компонента ХОБЛ: тяжелой легочной гипертензии, которая во многом определяет клинико-функциональные особенности заболевания, с другой — тяжелому и неблагоприятному течению АГ: формированию неблагоприятного профиля суточного ритма АД, раннему и тяжелому ремоделированию сердца и сосудов, высокой частоте сердечно-сосудистых событий.

У больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ полиморфный вариант D/D (rs4646994) гена ангиотензин-превращающего фермента, ассоциированный с повышенным риском серечно-сосудистых заболеваний, регистрируется в 45,5% случаев у больных с СПАД – «non-dippers», что достоверно превышает показатели для того же полиморфного локуса Ins/Del I/D (rs4646994) гена АПФ при СПАД «dippers».

Частота выявления полиморфного варианта T/T гена AGT (ангиотензиногена) у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ составила 28,1 % случаев, что достоверно превышало показатели в группах контроля и изолированной АГ и ассоциировалось с повышенным содержанием в крови ангиотензина I и II, при сниженных концентрациях оксида азота.

У больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ в 68,8 % случаев выявляется полиморфный вариант Arg/Arg локуса Arg389Gly гена ADRB1, ассоциированный с высокой частотой развития гипертрофии левого желудочка. Наиболее неблагоприятные полиморфные варианты генов были обнаружены у пациентов с выделенным субфенотипом, проявляющимся частыми обострениями ХОБЛ при тяжелой одышке, низкой переносимости физических нагрузок, легочной гипертензии.

Частота выявления аллели T/T полиморфного локуса C-2508T (rs 1024611) гена моноцитарного хемотаксического фактора-1 (MCP-1), полиморфного варианта

C/C (rs1800629) гена фактора некроза опухолей, аллели C/C полиморфного локуса –765 G/C гена циклооксигеназы, у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ значительно превышали показатели в группах АГ, ХОБЛ, АГ, что указывало на высокий риск системного и сосудистого воспаления.

Полиморфный вариант T/T локуса Ala 16 Val (rs4880) гена MnSOD (Супероксиддисмутазы) выявляется у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ в 32 % случаев, что ассоциируется с развитием процессов, характерных для оксидативного стресса.

По результатам исследования установлены дополнительные диагностические критерии фенотипа ХОБЛ в сочетании с АГ, которыми явились параметры, отражающие тяжесть обострений и симптомов, низкое качество жизни, значительную статическую гиперинфляцию легких, тяжесть легочной гипертензии и гипоксемии, отклонения в морфо-функциональных показателях сердца, системной гемодинамики и микроциркуляции, концентраций компонентов РААС, маркеров эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса и АОЗ, факторов воспаления. Для субфенотипа ХОБЛ при наличии тяжелой легочной гипертензии и в сочетании с АГ диагностическими критериями явились параметры, отражающие тяжесть ЛГ, низкую переносимость физических нагрузок, низкое качество жизни, состояние правых отделов сердца; а также концентрации маркеров оксидативного стресса, провоспалительных цитокинов, факторов, нарушающих функцию эндотелия.

Клинико-функциональными диагностическими критериями субфенотипа ХОБЛ с частыми обострениями и в сочетании с АГ была тяжесть симптомов, низкое качество жизни, значительная статическая гиперинфляция легких, ограничение воздушного потока, нарушения со стороны гемоциркуляции, системы оксиданты-антиоксиданты, показателей эндотелиальной дисфункции, значительные системные проявления воспаления.

При изучении предикторов общей пятилетней выживаемости в группе больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ наиболее значимыми оказались

параметры, характеризующие гипоксемию, нарушение микроциркуляции, гиперактивацию РААС и системное воспаление.

Ассоциация с пятилетней выживаемостью, в зависимости от наличия сердечно-сосудистых событий, в крови больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ высоких концентраций вазоконстриктора уротензина 2, компоненов РААС ангиотензина 1, ангиотензина 2 и фактора, ингибируемого АПФ, одновременно с компонентами воспалительных реакций MCP-1,MIP-1 β, MMP 9 и 8-изо-PGF2α, позволяют предположить возможные молекулярные механизмы формирования выраженного сосудистого компонента.

Регрессионный анализ показал, что для фенотипа ХОБЛ в сочетании с АГ предикторами общей и сердечно-сосудистой выживаемости явились: гипоксемия (PaO_2), а также клинико-функциональные показатели и симптомы, патогенетически взаимосвязанные с гипоксемией – ТШХ, mMRC, АКМ, ООЛ, ООЛ/ОЕЛ, СДЛА, ЛСС, толщина передней стенки правого желудочка, IVRT правого желудочка.

Согласно данным мониторирования параметров гемоциркуляции, в динамимке лечения было установлено, что применение аклидиния и телмисартана в лечении больных фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ способствует уменьшению гипоксемии за счет бронходилатации и снижению влияния РААС за счет блокады АТ1 рецепторов ангиотензина 2, приводит к улучшению микроциркуляции, активирует перфузию тканей, снижает уровень молекулярных маркеров системного воспаления и оксидативного стресса, что может способствовать уменьшению степени ремоделирования сосудов микроциркуляторного русла и снижению их базального тонуса.

Результаты проведённого исследования позволили исследовать молекулярные и генетические маркеры системного воспаления, оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции, РААС, выделить прогностические индексы нарушений со стороны сердечно-сосудистой и бронхо-легочной систем при фенотипе хронической обструктивной болезни легких в сочетании с артериальной гипертензией и субфенотипах – с тяжелой легочной гипертензией и частыми

обострениями ХОБЛ, что позволило разработать алгоритм дифференцильной диагностики и подходы к эффективному лечению.

Фенотипирование ХОБЛ в сочетании с АГ позволяет персонифицировать подходы к прогнозу, диагностике, лечению и профилактике. Перспективным является дальнейшее изучение молекулярных и генетических маркеров, обеспечивающих основу формулирования клиники, патогенеза, индивидуализированного лечения при коморбидных формах патологии.

ВЫВОДЫ

1. Сочетание ХОБЛ и АГ является отдельным фенотипом и характеризуется клинико-функциональными особенностями сердечно-сосудистой системы, выраженными процессами системного воспаления, оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции, ремоделирования сосудов и сердца.

2. Клинико-функциональными особенностями фенотипа ХОБЛ в сочетании с АГ являются: более значимая гипоксемия, скорость снижения ОФВ1 и легочная гиперинфляция, высокая вероятность развития тяжелой легочной гипертензии, структурные нарушения правого предсердия и диастолическая дисфункция правого желудочка, выраженное снижение переносимости физической нагрузки, увеличение риска обострений, требующих госпитализации, низкие показатели качества жизни. Субфенотип ХОБЛ с частыми обострениями в сочетании с артериальной гипертензией характеризуется пониженными значениями парциального напряжения кислорода, низкой функциональной остаточной емкостью легких, снижением в течение года объема форсированного выхода 1 и активной клеточной массы.

3. Клинико-функциональными особенностями субфенотипа ХОБЛ в сочетании с АГ с тяжелой легочной гипертензией являются высокие значения СДЛА и легочного сосудистого сопротивления, структурные нарушения правых отделов сердца с развитием диастолической дисфункции правого желудочка, гипоксемия, тяжелая одышка, ограничивающая физическую нагрузку, низкие показатели качества жизни, высокая вероятность обострений, требующих усиления бронхолитической терапии.

4. Фенотип ХОБЛ в сочетании с АГ формируется в условиях нарушения активности маркеров эндотелиальной дисфункции со снижением в сыворотке крови концентрации оксида азота, фактора, ингибируемого АПФ, салусина α, секреторного ингибитора протеиназы лейкоцитов, матриксной металлопротеиназы 9-й изоформы, 6-кето-простагландина F1α и медь-цинк зависимой супероксиддисмутазы; гиперактивации ренин-ангиотензин-

альдостероновой системы с повышением уровней уротензина, ангиотензина 1 и 2; нарастания оксидативного стресса: 8-изо-простагландина F2α, макрофагальных хемоаттрактантов — моноцитарного хемотоксического белка 1 и хемокина RANTES, с одновременным снижением параметров общего антиоксидантного статуса; повышения концентрации провоспалительных цитокинов – интерлейкина 1 β, фактора ингибиции миграции макрофагов, хемоаттрактанта – макрофагального белка воспаления 1β, миелопероксидазы, протеина-стимулятора макрофагов и фибриногена; увеличением метаболических нарушений в сыворотке крови свободного лептина, резистина и снижения – адипонектина, лептин-связывающего рецептора, сдвигами в композитном составе тела в виде уменьшения фазового угла и активно-клеточной массы.

5. Молекулярный эндотип у больных ХОБЛ с частыми обострениями и АГ характеризуется прооксидантной активностью, высокими концентрациями тромбоксана B2, растворимой сосудистой молекулы адгезии, 8-изо-простагландина F2α, фактора некроза опухоли α, моноцитарного хемотоксического белка 1, макрофагального белка воспаления 1β, фактора роста фибробластов, кардиотрофина 1, пентраксина 3, на фоне низкого содержания оксида азота и салусина α; в то же время эндотип с редкими обострениями отличается высокими концентрациями ангиотензина 2, низкими уровнями фактора, ингибируемого АПФ и медь-цинк зависимой супероксиддисмутазы.

6. У больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ частота выявления полиморфного варианта генов, ассоциируемых с повышенным риском сердечно-сосудистой патологии: D/D (rs4646994) гена ангиотензин-превращающего фермента, варианта Arg/Arg локуса Arg389Gly гена β-1-адренергического рецептора, полиморфного варианта T/T гена ангиотензиногена, превышает аналогичные значения в группах контроля и изолированной АГ в 1,5 и 1,3 раза, в 1,9 и 1,4 раза и в 2,1 и 1,2 раза соответственно.

7. У больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ полиморфные варианты T/T Ala 16 Val (rs4880) гена медь-цинк супероксиддисмутазы выявляются в 32 % случаев, что превышает показатели в группах контроля и изолированной АГ в 1,9

и 1,2 раза соответственно; преобладают полиморфные варианты генов провоспалительных цитокинов: аллели T/T полиморфного локуса C-2508T(rs 1024611) гена моноцитарного хемотаксического фактора-1, аллели A/A полиморфизма G-308A (rs1800629) гена фактора некроза опухолей и полиморфного варианта C/C гена циклооксигеназы.

8. Показана высокая чувствительность и специфика для фенотипа ХОБЛ в сочетании с АГ следующих дополнительных диагностических маркеров: число госпитализаций в связи с обострением ХОБЛ в течение года, повышенные значения показателей CAT, SGRQ, ООЛ/ОЕЛ, СДЛА, пониженные значения АКМ, PaO2, высокие концентрации ФНО α, MCP 1 и RANTES, пентраксина 3, фибриногена FGF 2, кардиотрофина 1, MMP 1,2 и 9, ангиотензина 1 и 2, сниженные показатели оксида азота, 6-кето-простагландина F1α, салусина α, антипротеазы SLPI, 8-изо-PGF2α, 8 OHdG, Cu/ZnSOD.

9. Для субфенотипа ХОБЛ при наличии тяжелой легочной гипертензии и в сочетании с АГ выявлена высокая значимость следующих маркеров: число госпитализаций в связи с обострением ХОБЛ в течение года, повышенные значения показателей SGRQ, теста шестиминутной ходьбы, ООЛ/ОЕЛ, СДЛА, пониженные значения показателей PaO2, высокие концентрации уротензина, ангиотензина 1 и 2, 8-изо-PGF2α, MCP 1 и RANTES, MIP-1 β, фибриногена, сниженные уровни оксида азота, фактора, ингибируемого АПФ и салусина α.

10. Пятилетняя сердечно-сосудистая выживаемость ассоциирована с легочной гипертензией, редкими обострениями, структурно-функциональными нарушениями правых отделов сердца, легочной гиперинфляцией и нарушениями микроциркуляции. Высокая вариабельность ДАД ночью, профиль СПАД «non‑dipper», наличие ремоделирования сосудов (ТИМ/Д) дополнительно ухудшают прогноз при фенотипе ХОБЛ в сочетании с АГ.

11. При фенотипе ХОБЛ и АГ наименьшая общая пятилетняя выживаемость отмечается у пациентов с тяжелой легочной гипертензией и частыми обострениями ХОБЛ; пятилетняя выживаемость без ремоделирования крупных сосудов составляет 79,7 % по сравнению с 91,5 %.

12. У больных с фенотипом ХОБЛ и АГ терапия аклидинием бромида и телмисартаном эффективно снижает выраженность гипоксемии, уменьшает СДЛА, клиническую симптоматику ХОБЛ и потребность в бронхолитиках короткого действия, способствует снижению частоты обострений, требующих госпитализации; улучшает процессы микроциркуляции, активирует перфузию тканей, снижает уровень системного воспаления и оксидативного стресса и увеличивает переносимость физических нагрузок.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для определения особенностей течения фенотипа ХОБЛ в сочетании с АГ необходимы дополнительные исследования: SGRQ, ООЛ/ОЕЛ, ЛСС, СДЛА, PaO2, АКМ, толщину передней стенки правого желудочка, IVRT, Tei, СПАД, ТИМ/Д в общей сонной артерии, базальный уровень ПМ, уровни ангиотензина 1 и 2, оксида азота, 6-кето-простагландина F1α, салусина α, антипротеазы SLPI, 8-изо-PGF2α, 8 OHdG, Cu/ZnSOD, ФНО α, MCP 1 и RANTES, пентраксина 3 и фибриногена, FGF 2, кардиотрофина 1, ММР 1,2 и 9, нейтрофильной эластазы.

2. Для определения особенностей субфенотипа ХОБЛ при наличии тяжелой легочной гипертензии и в сочетании с АГ необходимо исследовать уровень СДЛА, PaO_2,ТШХ, SGRQ, ООЛ/ОЕЛ, толщину передней стенки правого желудочка, IVRT, Tei, концентрации уротензина, ангиотензина 1 и 2, 8-изо-PGF2α, MCP 1 и RANTES, провоспалительного цитокина MIP-1 β, оксида азота, фактора, ингибируемого АПФ и салусина α. Для определения особенностей субфенотипа ХОБЛ с частыми обострениями и в сочетании с АГ необходимо исследовать SGRQ, ООЛ/ОЕЛ, АКМ, снижение ОФВ1 % в течение года, ИММЛЖ,ТИМ/Д, 8-изо-PGF2α, тромбоксана В2, кардиотрофина 1, пентраксина 3, NO, салусина α, sVCAM, ФНОα, MCP 1, MIP-1 β**,** FGF 2.

3. Для прогноза общей выживаемости у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ необходимо исследовать PaO_2, ТШХ, mMRC, АКМ, ООЛ, ООЛ/ОЕЛ, СДЛА, ЛСС, толщину передней стенки правого желудочка, IVRT правого желудочка.

4. Для прогноза выживаемости, в зависимости от наличия сердечно-сосудистых событий, больным с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ необходимо исследовать уровни уротензина 2, ангиотензина 1 и 2 и фактора, ингибируемого АПФ, MCP-1,MIP-1 β, ММР 9 и 8-изо-PGF2α.

5. Комбинированная терапии аклидинием бромида и блокатором телмисартаном является эффективной и безопасной в лечении больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ.

6. Для оценки необходимости использования маркеров эффективности лечения больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ рекомендовано дополнительное исследование SGRQ, СДЛА, инспираторной емкости легких, параметрыов вариабельности САД и ДАД, базального уровня ПМ, концентрации уротензина 2, 8-изо-PGF2α и MCP.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

А2	амплитуда на 2 мин
АГ	артериальная гипертензия
АД	артериальное давление
АДИ	адипонектин
АДФ	аденозиндифосфат
АКМ	активно-клеточная масса
АКТГ	адренокортикотропный гормон
АЛТ	аланинаминотрансфераза
АПФ	ангиотензинпревращающий фермент
АСТ	аспартатаминотрансфераза
АТ	ангиотензин
АТФ	аденозинтрифосфат
БА	бедренная артерия
БМТ	безжировая масса тела
БРА	блокаторы рецепторов к ангиотензину
ВАШ	визуальная аналоговая шкала
ВКЖ	внеклеточная жидкость
ВСА	внутренняя сонная артерия
ГГНС	гипаталамо-гипофизарно-надпочечниковая система
ГТМ	гемодинамический тип микроциркуляции
ГЦ	гомоцистеин
ДАД	диастолическое артериальное давление
ДАКМ	доля активно-клеточной массы
ДДАХЭ	длительнодействующие антихолинергические препараты
ДДБА	длительно действующие бета2-агонисты
ДСММ	доля скелетно-мышечной массы
ЖМНПР	жировая масса тела, нормированная по росту
ЖМТ	жировая масса тела

иАПФ	ингибитор ангиотензин-превращающего фермента
иБМТ	индекс безжировой массы тела
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИГКС	ингаляционные глюкокортикостероиды
иЖМТ	индекс жировой массы тела
ИКЧ	индекс курящего человека
ИЛ-1β	интерлейкин-1-бета
ИММЛЖ	индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ	индекс массы тела
ИТБ	индекс талия-бедро
ИФА	иммуноферментный анализ
$КДО_{лж}$	конечный диастолический объем левого желудочка
$КДР_{лж}$	конечный диастолический размер левого желудочка
Кр	креатинин
$КСО_{лж}$	конечный систолический объем левого желудочка
$КСР_{лж}$	конечный систолический размер левого желудочка
КТ	кортизол
ЛА	легочная артерия
ЛГ	легочная гипертензия
ЛДФ	лазерная допплеровская флоуметрия
ЛЖ	левый желудочек
ЛП	левое предсердие
ЛСС	легочное сосудистое сопротивление
ММЛЖ	масса миокарда левого желудочка
МНС	major histocompatibility comple (главный комплекс гистосовместимости)
МОС	мгновенная объемная скорость
МСР	моноцитарный хемотаксический фактор (monocyte chemoattractant protein)
МЦ	микроциркуляция

ОАС	общий антиоксидантный статус
ОБ	окружность бёдер
ОВО	общая вода организма
ОЕЛ	общая емкость легких
ОЖ	общая жидкость
ОО	основной обмен
ООЛ	остаточный объем легких
ОП	окклюзионная проба
ОР	относительный риск
ОТ	окружность талии
ОТ/ОБ	индекс отношения окружности талии к окружности бёдер
ОФВ1	объем форсированного выдоха за первую секунду маневра форсированного выдоха
ОФВ1/ФЖЕЛ	отношение объема форсированного выдоха за первую секунду и форсированной жизненной емкости легких
ОХС	общий холестерин
ПА	плечевая артерия
ПЖ	правый желудочек
Пик А	максимальная скорость позднего диастолического наполнения
Пик Е	максимальная скорость раннего диастолического наполнения
ПкА	подколенная артерия
ПЛА	плечевая артерия
ПМ	показатель микроциркуляции
ПМК	пролапс митрального клапана
ПНЖК	полиненасыщенные жирные кислоты
ПОЛ	перекисное окисление липидов
ПОМТ	показатель отклонения от рекомендуемой массы тела
ПП	правое предсердие
РААС	ренин-ангиотензин-альдостероновая система
PaO_2	парциальное давление кислорода

РК	реакция кровотока
РКК	резерв капиллярного кровотока
САД	систолическое артериальное давление
САС	систолическое артериальное давление
СДЛА	систолическое давление в легочной артерии
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
СММ	скелетно-мышечная масса
СПАД	суточный профиль артериального давления
СРБ	С-реактивный белок
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
Т1/2	время полувосстановления кровотока
T_{max}	время достижения максимальной агрегации
Т-В2	тромбоксан В2
ТГ	триглицериды
ТИМ	толщина интима-медиа
ТИМ/Д	соотношение толщины интима-медиа к диаметру сосуда
ТМ	тощая масса
ТШХ	тест шестиминутной ходьбы
УЗДГ	ультразвуковая допплерография
УО	ударный объём
ФВ	фракция выброса
ФДЭ	фосфодиестераза
ФЖЕЛ	форсированная жизненная емкость легких
ФМТ	фактическая масса тела
ФНО-α	фактор некроза опухоли альфа
ФОЕ	функциональная остаточная ёмкость лёгких
ФУ	фракция укорочения
ХЛС	хроническое легочное сердце
ХМ	Холтеровское мониторирование ЭКГ
ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь легких

ХС ЛПВП	липопротеины высокой плотности
ХС ЛПНП	липопротеины низкой плотности
ХС ЛПОНП	липопротеины очень низкой плотности
цАМФ	циклический аденозин монофосфат
ЦДК	цветовое допплеровское картирование
Ци С	цистатин С
ЧДД	частота дыхания
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЭД	эндотелиальная дисфункция
ЭКГ	электрокардиография
ЭФР	эндотелиальный фактор роста
ЭхоКГ	эхокардиография
AGT	ген, кодирующий ангиотензиноген
8-изо-PGF2α	8-изо-простагландин F2α (8-изопростан, 8-изо-PGF2α)
A_{max}	амплитуда достижения максимальной агрегационной активности
ARIC	Atherosclerosis Risk in Communities Study
b (beta)	коэффициенты регрессии
BDNF	нейротрофический фактор головного мозга
CAT	оценочный тест хронической обструктивной болезни (Chronic Obstructive Pulmonary Disease ssessment Test)
CF	пульсовые колебания
CHS	Cardiovascular Health Study
CNP	натрийуретический пептид С-типа
COX	циклооксигеназа
Cu/ZnSOD	супероксиддисмутаза
CXCR	CXC chemokine receptor (рецептор CXC-хемокинов)
DAMP	молекулярный фрагмент, ассоциированный с повреждениями
ELISA	иммуноферментный анализ (enzim-linked immunosorbentassay)
ESC	Европейское общество кардиологов (European Society of Cardiology)

ESC	Европейское общество кардиологов
ESH	Европейское общество по артериальной гипертонии (European Society of Hypertension)
FGF	Фактор роста фибробластов
GBD	Global Burden of Disease
GM-CSF	granulocyte-macrophage colony stimulating factor 2 (гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор)
GOLD	Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
HbA1c	гликированный гемоглобин
HDAC2	деацетилаза гистонов 2 типа
HGF	фактор роста гепатоцитов
HMGB 1	high-mobility group protein B1 (белок из группы ядерных негистоновых белков HMG)
HOMA-IR	индекс инсулинорезистентности Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance
HSP	белки теплового шока
Ht	величина гематокрита в микрососудах
ICAM-1	inter-Cellular Adhesion Molecule 1 (внутриклеточная молекула клеточной адгезии 1)
IL	интерлейкин
IVRT	период изоволюмической релаксации (isovolumic relaxation time)
Kv	коэффициент вариации
LF	медленные вазомоторные колебания
m	ошибка средней арифметической величины
M	средняя арифметическая величина
MCP	фактор хемотаксиса моноцитов (monocyte chemoattractantprotein)
MDRD	модификация диеты при заболеваниях почек (Modification of diet

	in renal disease)
MIF	фактор подавления миграции макрофагов (Macrophage migration Inhibitory Factor)
MIP	макрофагальный воспалительный пептид
MMP	матричные металлопротеиназы (matrix metalloproteinases)
mMRC	вопросник Британского медицинского совета (Modified British Medical Research Council)
MnSOD	марганец-зависимая супероксиддисмутаза
MSP	белок, стимулирующий макрофаги
NLR	образ-распознающие рецепторы
NLRP	цитозольный белок, Nod-подобный рецептор
NO	оксид азота
Non-dipper	суточный индекс артериального давления менее 10 % и внешняя форма профиля без ночного углубления
NTproBNP N	концевой натрийуретический пептид
NYHA	Нью-Йоркская Ассоциация Сердца (New York Heart Assosiation)
Nк	количество функционирующих капилляров
P	различный уровень значимости
PI	пульсаторный индекс
PPAR	рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами (PeroxisomeProliferator-Activated Receptors)
PRR	pattern-recognition receptors (рецепторы опознавания паттерна, или образ-распознающие рецепторы)
r	коэффициент корреляции
R^2	коэффициент множественной детерминации
RANTES	Regulated on Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted хемокин , выделяемый Т-клетками при активации
RI	резистентный индекс
ROC	receiver operating characteristic (рабочая характеристика приёмника)

SGRQ	St.George'sRespiratoryQuestionnaire (опросник для больных с респираторными заболеваниями госпиталя Святого Георгия)
SH-группа	сульфгидрильная группа
SLP	адаптерный белок
SPD	противовоспалительный
sPECAM-1	молекула адгезии тромбоцитов
sTM	растворимый тромбомодулин
sVCAM-1	сосудистая молекула адгезии
TAMX	усредненная по времени максимальная систолическая скорость кровотока
TGF-b1	ген трансформирующего фактора роста β1
THBS	тромбоспондин
TNF	фактор некроза опухолей
VCAM-1	vascular cell adhesion molecule 1 (васкулярная молекула клеточной адгезии 1)
VEGF	vascular endothelial growth factor (фактор роста эндотелия сосудов)
VEGF	васкулоэндотелиальный фактор роста
V_{max}	максимальная систолическая скорость кровотока
V_{max}/V_{min}	систоло-диастолический индекс
V_{mean}	средняя скорость кровотока за один кардиоцикл
V_{min}	конечная диастолическая скорость кровотока
Vэ	скорость движения эритроцитов
Y	объясняемый признак

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеев, С. Н. Значение фиксированных комбинаций длительно действующих антихолинергических препаратов и длительно действующих β 2 агонистов в терапии хронической обструктивной болезни легких / С. Н. Авдеев // Пульмонология. – 2015. – Т. 25, № 1. – С. 93–100.

2. Авдеев, С. Н. Клинические симптомы и качество жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких : субъективно оцениваемые показатели или факторы, определяющие прогноз? / С. Н. Авдеев // Пульмонология. – 2016. – № 2. – С. 231–237.

3. Авдеев, С. Н. Определение клинических фенотипов хронической обструктивной болезни легких новый подход к терапии заболевания / С. Н. Авдеев // Терапевтический архив. – 2011. – Т. 83, № 3. – С. 66–74.

4. Артамонова, В. Г. Геномные и постгеномные технологии в изучении индивидуальной предрасположенности к воздействию промышленных аэрозолей / В. Г. Артамонова, Л. П. Кузьмина, Л. А. Шпагина // Профессиональные заболевания органов дыхания : национальное руководство. – М. : ГЭОТАР‑Медиа, 2015. – С. 363–488

5. Аспекты патогенеза эмфиземы легких у больных ХОБЛ / А. В. Аверьянов [и др.] // Пульмонология. – 2008. – № 3. – С. 48–53.

6. Волкова, Л. И. С-реактивный белок как показатель системного воспаления у больных хронической обструктивной болезнью легких / Л. И. Волкова, А. В. Тимофеева // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 6. – С. 679.

7. Вторичная легочная гипертония: некоторые аспекты патогенеза / Г. В. Неклюдова [и др.] // Терапевический архив. – 2012. – Т. 84, № 3. – С. 22–28.

8. Гайнитдинова, В. В. Ремоделирование крупных периферических артерий у больных хронической обструктивной болезнью легких / В. В. Гайнитдинова, С. Н. Авдеев // Пульмонология. – 2015. – Т. 25, № 1. – С. 50–57.

9. Гайнитдинова, В. В. Хроническая обструктивная болезнь легких с легочной гипертензией: особенности течения, связь с системным воспалением / В. В. Гайнитдинова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 2. – С. 52.

10. Герасимов, А. Н. Медицинская статистика : учебное пособие / А. Н. Герасимов. – М. : Медицинское информационное агенство, 2007. – 480 с.

11. Диагностика и лечение пациентов с артериальной гипертонией и хронической обструктивной болезнью легких : рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Российского респираторного общества / И. Е. Чазова [и др.] // Системные гипертензии. – 2013. – Т. 10. – С.5–34.

12. Киняйкин, М. Ф. Влияние гипоксемии и коморбидной кардиоваскулярной патологии на качество жизни и некоторые клинико-функциональные показатели пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / М. Ф. Киняйкин // Пульмонология. – 2011. – № 4. – С. 54–57.

13. Клинико-патогенетические особенности формирования эндотелиальной дисфункции и артериальной ригидности у больных хронической обструктивной болезнью легких / М. Г. Мамаева [и др.] // Клиническая медицина. – 2016. – Т. 94, № 2. – С. 113–120.

14. Комбинированная терапия бисопрололом и амлодипином у больных хронической обструктивной болезнью легких с артериальной гипертензией / В. А. Никитин [и др.] // Пульмонология. – 2015. – Т. 25, № 4. – С. 440–446.

15. Кузьмина, Л. П. Биохимические и молекулярно-генетические механизмы развития профессиональной бронхолегочной патологии / Л. П. Кузьмина // Пульмонология. – 2008. – № 4. – С. 107–110.

16. Макарова, М. А. Гипоксемия как потенциальный фактор развития эндотелиальной дисфункции и артериальной ригидности у больных хронической обструктивной болезнью легких / М. А. Макарова, С. Н. Авдеев, А. Г. Чучалин // Пульмонология. – 2013. – № 3. – С. 36–40

17. Макарова, М. А. Роль дисфункции эндотелия и ригидности артерий в патогенезе хронической обструктивной болезни легких / М. А. Макарова, С. Н. Авдеев, А. Г. Чучалин // Терапевтический архив. – 2012. – Т. 84, № 3. – С. 74−80.

18. Маркеры системного воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких / М. Г.Мамаева [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2014. – Т. 85, № 1. – С. 12–19.

19. Место препарата Онбрез бризхалер (индакатерол) в терапии хронической обструктивной болезни легких / А. Г. Чучалин [и др.] // Пульмонология. – 2011. – № 6. – С. 124.

20. Метод лазерной допплеровской флоуметрии в кардиологии : пособие для врачей / ред. В. И. Маколкин [и др.]. – М. : Россельхозакадемия, 1999. – 48 с.

21. Неинвазивные биомаркеры хронической обструктивной болезни легких / Э. Х. Анаев [и др.] // Пульмонология. – 2013. – № 3. – С. 97–104.

22. Неклюдова, Г. В. Хроническая обструктивная болезнь легких и легочная гипертензия : мозговой натрийуретический пептид как маркер легочной гипертензии / Г. В. Неклюдова, С. Н. Авдеев, Г. Е. Баймаканова // Пульмонология. – 2013. – № 3. – С. 31–35.

23. Неклюдова, Г. В. Эхокардиография при диагностике легочной гипертензии / Г. В. Неклюдова, Ж. К. Науменко // Практическая пульмонология. – 2015. – № 2. – С. 48–56.

24. Опыт применения селективного ингибитора фосфодиэстеразы-4 рофлумиласта (Даксас) у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и метаболическим синдромом / Г. Л. Игнатова [и др.] // Пульмонология. – 2016. – Т. 26, № 3. – С. 323–327.

25. Особенности клинико-функциональных параметров сердца, сосудов и микроциркуляции у больных артериальной гипертонией в сочетании схронической обструктивной болезнью легких / И. С. Шпагин [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2010. – № 6. – С. 80–86.

26. Остроумова, О. Д. Значение вариабельности артериального давления в клинической практике. Возможности амлодипина в снижении внутривизитной вариабельности артериального давления (по результатам российской программы «Вариация») / О. Д. Остроумова, О .В. Бондарец, Т. Ф. Гусева // Системные гипертензии. – 2014. – № 1. – С. 11–16.

27. Открытое наблюдательное исследование эффективности и приверженности терапии препаратом Форадил аэролайзер у пациентов с ХОБЛ / А. Г. Чучалин [и др.] // Практическая пульмонология. – 2010. – № 1. – С. 25–31.

28. Перспективы фармакотерапии хронической обструктивной болезни легких : возможности комбинированных бронходилататоров и место ингаляционных глюкокортикостероидов : заключение совета экспертов / С. Н. Авдеев [и др.] // Пульмонология. – 2016. – Т. 26, № 1. – С. 65–72.

29. Показатели артериальной ригидности у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с гипертонической болезнью при суточном мониторировании / Т. А. Аксенова [и др.] // Пульмонология. – 2013. – № 3. – С. 41–44.

30. Ремоделирование сердца при хронической обструктивной болезни легких с разной степенью легочной гипертензии при применении ингибиторов АПФ / А. А. Некрасов [и др.] // Пульмонология. – 2012. – № 2. – С. 52–55.

31. Роль дисфункции эндотелия, сопряжения гемостатических и системных воспалительных реакций в патогенезе обострения хронической обструктивной болезни легких, зависимого от инфекционного воспаления / И. Я. Цеймах [и др.] // Терапевтический архив. – 2013. – Т. 85, № 3. – С. 17–22.

32. Роль системного воспаления и эндотелиальной дисфункции в развитии левожелудочковой недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких / Н. А. Кузубова [и др.] // Пульмонология. – 2013. – № 4. – С. 41−45.

33. Савушкина, О. И. Клиническое применение метода бодиплетизмографии. Атмосфера / О. И. Савушкина, А. В. Черняк // Пульмонология и аллергология. – 2013. – № 2. – С. 38–41.

34. Степашкин, К. Н. Влияние коморбидной кардиоваскулярной патологии на качество жизни больных хронической обструктивной болезнью легких / К. Н. Степашкин, М. М. Петрова, И. В. Демко // Сибирское медицинское обозрение. – 2013. – Т. 82, № 4. – С. 66–69.

35. Трофименко, И. Н. Предикторы тяжелой одышки у больных хронической обструктивной болезнью легких средней степени тяжести / И. Н. Трофименко, Б. А. Черняк // Пульмонология. – 2014. – № 2. – С. 55–59.

36. Участие провоспалительных цитокинов IL-17, IL-18 и TNF- в развитии нарушений легочной и внутрисердечной гемодинамики при хронической обструктивной болезни легких / М. В. Болдина [и др.] / Пульмонология. – 2014. – № 1. – С. 32–37.

37. Факторы тромбогенного риска у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких / А. Г. Чучалин [и др.] // Клиническая медицина. – 2015. – Т. 93, № 12. – С. 18–23.

38. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких [Электронный ресурс] / А. Г. Чучалин [и др.]. – М., 2014. – Режим доступа : http://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoy-pomoshchi/COPD2014may2.pdf

39. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии / А. Г. Чучалин [и др.] // Пульмонология. – 2014. – № 6. – С. 11–24.

40. Фенотипы больных хронической обструктивной болезнью легких / А. В. Аверьянов [и др.] // Терапевтический архив. – 2009. – Т. 81, № 3. – С. 9–14.

41. Фомина, В. С. Оценка содержания матриксных металлопротеиназ (про-ММП 1-1, ММП-2,8) и их ингибитора (ТИМП-1) у больных профессиональными заболеваниями легких / В. С. Фомина, Л. П. Кузьмина // Медицина труда и проышленная экология. – 2010. – № 7. – С. 29–33.

42. Функционально-структурные изменения сердца при хронической обструктивной болезни легких в сочетании с ишемической болезнью сердца / И. . Горелик [и др.] // Пульмонология. – 2010. – № 1. – С. 100–105.

43. Хроническая обструктивная болезнь легких / [В. Н. Абросимов [и др.] ; ред. А. Г. Чучалин. – М. : Атмосфера, 2008. – 567 с. : ил. – (Серия монографий Российского респираторного общества).

44. Хроническая обструктивная болезнь легких от воздействия производственных аэрозолей / О. С. Васильева [и др.] // Пульмонология. – 2013. – № 3. – С. 49–55.

45. Чазова, И. Е. Итоги реализации федеральной целевой программы по профилактике и лечению артериальной гипертензии в России в 2002–2012гг. / И. Е. Чазова, Е. В. Ощепкова // Вестник РАМН. – 2013. – № 2. – С. 4–11.

46. Чучалин, А. Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания / А. Г. Чучалин // Терапевтический архив. – 2013. – Т. 85, № 8. – С. 43–48.

47. Чучалин, А. Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания / А. Г. Чучалин // Пульмонология. – 2008. – № 2. – С. 5–14.

48. Шпагина, Л. А. Состояние сосудисто-тромбоцитарного и плазменно-коагуляционного гемостаза у больных с профессиональным бронхитом и рабочих высокого профессионального риска / Л. А. Шпагина, М. В. Власенко, С. В. Бобров // Медицина труда и промышленная экология. – 2010. – № 8. – С. 10–13.

49. Электро- и эхокардиографические признаки легочного сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких с сопутствующей артериальной гипертензией / Э. Г. Акрамова [и др.] // Пульмонология. – 2013. – № 4. – С. 46–51.

50. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The task force for the management of arterial hypertension of the European society of

hypertension (ESH) and of the European society of cardiology (ESC) / G. Mancia [et al.] // Journal of Hypertension. – 2013. – Vol. 31. – P. 1281–1357.

51. 8-Hydroxy-2-Deoxyguanosine levels and cardiovascular disease : a systematic review and meta-analysis of the Literature / A. di Minno [et al.] // Antioxid. Redox. Signal. – 2016. – Vol. 24, № 10. – P. 548–555.

52. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease / D. P. Tashkin [et al.] // N Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 359, № 15. – P. 1543–1554.

53. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis / D. A. Zisman [et al.] // Hunninghake G.W. N Engl. J. Med. – 2010. – Vol. 363, № 7. – P. 620–628.

54. A new and fast methodology to assess oxidative damage in cardiovascular diseases risk development through eVol-MEPS-UHPLC analysis of four urinary biomarkers / B. Mendes [et al.] // Talanta. – 2013. – Vol. 116 – P. 164–172.

55. A novel insight into adaptive immunity in chronic obstructive pulmonary disease : B cell activating factor belonging to the tumor necrosis factor family / F. Polverino [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2010. – Vol. 182. – P. 1011−1019.

56. A urotensin II receptor antagonist, KR36676, decreases vascular remodeling and inflammation in experimental pulmonary hypertension / J. H. Lee [et al.] // Int. Immunopharmacol. – 2016. – Vol. 40. – P. 196–202.

57. Absence of cardiotrophin 1 is associated with decreased age-dependent arterial stiffness and increased longevity in mice / N. López-Andrés [et al.] // Hypertension. – 2013. – Vol. 61, № 1. – P. 120–129.

58. Acceleration of cardiovascular disease by a dysfunctional prostacyclin receptor mutation: potential implications for cyclooxygenase-2 inhibition / E. Arehart [et al.] // Circ. Res. – 2008. – Vol. 102, № 8. – P. 986–993.

59. Accumulation of dendritic cells and increased CCL20 levels in the airways of patients with chronic obstructive pulmonary disease / I. K. Demedts [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care. Med. – 2007. – Vol. 175. – P. 998–1005.

60. Accumulation of oxidative stress-related gene polymorphisms and the risk of coronary heart disease events in patients with type 2 diabetes--an 8-year prospective study / N. Katakami [et al.] // Atherosclerosis. – 2014. – Vol. 235, № 2. – P. 408–414.

61. Aclidinium bromide provides long-acting bronchodilation in patients with COPD / P. Chanez [et al.] // Pulm. Pharmacol. Ther. – 2010. – Vol. 23, № 1. – P. 15−21.

62. Aclidinium bromide, a new, long-acting, inhaled muscarinic antagonist : in vitro plasma inactivation and pharmacological activity of its main metabolites / S. Sentellas [et al.] // Eur. J. Pharm. Sci. – 2010. – Vol. 39, № 5. – P. 283–290.

63. Ac-SDKP inhibits transforming growth factor-beta1-induced differentiation of human cardiac fibroblasts into myofibroblasts / H. Peng [et al.] // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2010. – Vol. 298, № 5. – P. 1357–1364.

64. Ac-SDKP suppresses TNF-α-induced ICAM-1 expression in endothelial cells via inhibition of IκB kinase and NF-κB activation / L. Zhu [et al.] // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2016. – Vol. 310, № 9. – P. 1176–1183.

65. Activation of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) in the lung of smoking-induced pulmonary arterial hypertension (PAH) rats / Y. M. Yuan [et al.] // J. Renin. Angiotensin Aldosterone Syst. – 2015. – Vol. 16, № 2. – P. 249–253.

66. Active tissue factor and activated factor XI in patients with acute ischemic cerebrovascular events / A. Undas [et al.] // Eur. J. Clin. Invest. – 2012. – Vol. 42, № 2. – P. 123–129.

67. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease : identification of biologic clusters and their biomarkers / M. Bafadhel [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2011. – Vol. 14. – P. 662–671.

68. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease are associated with decreased CD4+ and CD8+ T cells and increased growthand differentiation factor-15 (GDF-15) in peripheral blood / C. M. Freeman [et al.] // Respir. Res. – 2015. – Vol. 16, № 1. – P. 94.

69. Adnan, A. M. Role of eotaxin in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) / A. M. Adnan, A. Z. Ammar, K. Khalil // Int. J. Pharm Sci Rev. Res. – 2013. – Vol. 21. – P. 10–14.

70. Age-related increase of thromboxane B2 and risk of cardiovascular disease in atrial fibrillation [Electronic resource] / D. Pastori [et al.] // Oncotarget. – 2016. – URL : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27270651

71. Agusti, A. Systemic inflammation and comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease / A. Agusti, R. Faner // Proc. Am. Thorac. Soc. – 2012. – Vol. 9. – P. 43–46.

72. Airway inflammation and anti-protease defences rapidly improve during treatment of an acute exacerbation of COPD / S. Pant [et al.] // Respirology. – 2009. – Vol. 14. – P. 495–503.

73. Al Rajeh, A. M. Monitoring of physiological parameters to predict exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) : a systematic review [Electronic resource] / A. M. al Rajeh, J. R. Hurst // J. Clin. Med. – 2016. – URL : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27897995

74. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels / B. Rigat [et al.] // J. lin. Invest. – 1990. – Vol. 86. – P. 1343–1346.

75. Anakinra reduced blood pressure and renal fibrosis in one kidney/DOCA/salt‐induced hypertension / Y. H. Ling [et al.] // Pharmacol. Res. – 2017. – Vol. 116 – P. 77–86.

76. Analysis of sputum markers in the evaluation of lung inflammation and functional impairment in symptomatic smokers and COPD patients / G. Paone [et al.] // Dis. Markers. – 2011. – Vol. 31. – P. 91–100.

77. Angiotensin converting inhibitors and angiotensin II receptor blockers and longitudinal change in percent emphysema on computed tomography : The multi‐ethnic study of atherosclerosis lung study / M. A. Parikh [et al.] // Ann. Am. Thorac. Soc. – 2017. – Vol. 14, № 5. – P. 649–658.

78. Angiotensin II and inflammation: the effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockade / P. Dandona [et al.] // J. Hum. Hypertens. – 2007. – Vol. 21. – P. 20–27.

79. Angiotensin II enhances AT1-Nox1 binding and stimulates arterial smooth muscle cell migration and proliferation through AT1, Nox1, and interleukin-18 / A. J. Valente [et al.] // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2012. – Vol. 303, № 3. – P. 282–296.

80. Angiotensin type 1 receptor A1166C gene polymorphism is associated with endothelial dysfunction and in-stent restenosis after percutaneous coronary intervention / Y. Li [et al.] // Int. J. Clin. Exp. Pathol. – 2015. – Vol. 8, № 6. – P. 7350–7357.

81. Angiotensin-converting enzyme inhibitors: a new mechanism of action / H. Peng [et al.] // Circulation. – 2005. – Vol. 112, № 16. – P. 2436–2445.

82. Angiotensin-converting-enzyme gene polymorphisms, smoking and chronic obstructive pulmonary disease / X. Busquets [et al.] // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. – 2007. – Vol. 2, № 3. – P. 329–334.

83. Angiotensinogen (AGT) M235T, AGT T174M and Angiotensin-1-Converting Enzyme (ACE) I/D gene polymorphisms in essential hypertension : effects on ramipril efficacy / V. Kolovou [et al.] // Open Cardiovasc. Med. J. – 2015. – Vol. 29, № 9. – P. 118–126.

84. Ankle brachial index combined with framingham risk score to predict cardiovascular events andmortality : a meta-analysis / F. G. Fowkes [et al.] // JAMA. – 2008. – Vol. 300. – P. 197–208.

85. Antimicrobial properties of nitric oxide and its application in antimicrobial formulations and medical devices / M. L. Jones [et al.] // Appl. Microbiol. Biotechnol. – 2010. – Vol. 88. – P. 401–407.

86. Anti-tissue antibodies are related to lung function in chronic obstructive pulmonary disease / B. Nunez [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2011. – Vol. 183. – P. 1025–1031.

87. Artemis-ipf investigators. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan : a parallel, randomized trial / G. Raghu [et al.] // Ann. Intern. Med. – 2013. – Vol. 158. – P. 641–649.

88. Arterial stiffness and pharmacological interventions--the TRanscend arterial stiffNess substudy (TRANS study) / J. Topouchian [et al.] // Vasc. Health Risk. Manag. – 2007. – Vol. 3, № 4. – P. 381–387.

89. Artico study. Oxidative stress markers are associated to vascular recurrence in non-cardioembolic stroke patients non-treated with statins / D. Brea [et al.] // BMC Neurol. – 2012. – Vol. 3. – P. 12–65.

90. Aschner, Y. Downey GPTransforming growth factor-β : master regulator of the respiratory system in health and disease / Y. Aschner // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. – 2016. – Vol. 54, № 5. – P. 647–655.

91. Aspirin ‘resistance’: role of pre-existent platelet reactivity and correlation between tests / A. L. Frelinger [et al.] // J. Thromb. Haemost. – 2008. – Vol. 6. – P. 2035–2044.

92. Association between adrenergic receptor genotypes and beta-blocker dose in heart failure patients : analysis from the HF-ACTION DNA substudy [Electronic resource] / M. Fiuzat [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2013. – URL : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23115322

93. Association between β-blocker therapy and outcomes in patients hospitalised with acute exacerbations of chronic obstructive lung disease with underlying ischaemic heart disease, heart failure or hypertension / M. S. Stefan [et al.] // Thorax. – 2012. – Vol. 67, № 11. – P. 977–984.

94. Association of angiotensinogen gene M235T and angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphisms with essential hypertension in han chinese population : a meta-analysis / L. D. Ji [et al.] // J. Hypertens. – 2010. – Vol. 28, № 3. – P. 419–428.

95. Association of AT1R polymorphism with hypertension risk : an update meta‐analysis based on 28,952 subjects / D. X. Liu [et al.] // J. Renin. Angiotensin Aldosterone Syst. – 2015. – Vol. 16, № 4. – P. 898–909.

96. Association of cardiotrophin-1 with left ventricular systolic properties in asymptomatic hypertensive patients / S. Ravassa [et al.] // J. Hypertens. – 2013. – Vol. 31, № 3. – P. 587–594.

97. Association of common polymorphisms in β1-adrenergic receptor with antihypertensive response to carvedilol / D. Si [et al.] // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2014. – Vol. 64, № 4. – P. 306–309.

98. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts : a collaborative meta‑analysis / K. Matsushita [et al.] // Lancet. – 2010. – Vol. 375. – P. 2073−2081.

99. Associations between genetic variants in immunoregulatory genes and risk of non‑Hodgkin lymphoma in a chinese population / X. Ye [et al.] // Oncotarget. – 2017. – Vol. 8, № 6. – P. 10450–10457.

100. Associations of pentraxin-3 with cardiovascular events, incident heart failure, and mortality among persons with coronary heart disease: data from the heart and soul study / R. Dubin [et al.] // Am. Heart. J. – 2012. – Vol. 163, № 2. – P. 274−279.

101. Atorvastatin prevents angiotensin IIinduced vascular remodeling and oxidative stress / A. M. Briones [et al.] // Hypertension. – 2009. – Vol. 54. – P. 142−149.

102. Autophagy protein microtubule-associated protein 1 light chain-3B (LC3B) activates extrinsic apoptosis during cigarette smoke-induced emphysema / Z. H Chen [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2010. – Vol. 107. – P. 18880–18885.

103. Azithromycin and levofloxacin use and increased risk of cardiac arrhythmia and death / G. A. Rao [et al.] // Ann. Fam. Med. – 2014. – Vol. 12. – P. 121–127.

104. Azithromycin and the risk of cardiovascular death / W. A. Ray [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2012. – Vol. 366, № 20. – P. 1881–1890.

105. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD : COPD clinical research network [Electronic resource] / R. K. Albert [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2011. – URL : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21864166

106. Azithromycin maintenance treatment in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COLUMBUS) : a randomised, double-blind, placebo-controlled trial / S. Uzun [et al.] // Lancet Respir. Med. – 2014. – Vol. 2, № 5. – P. 361–368.

107. B cells in chronic obstructive pulmonary disease: moving to center stage / F. Polverino [et al.] // Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. – 2016. – Vol. 311, № 4. – P. 687–695.

108. Barnes, P. J. Systemic manifestation sandcomorbidities of COPD / P. J. Barnes, B. R. Celli // Eur. Respir. J. – 2009. – Vol. 33. – P. 1165–1185.

109. Beenken, A. The FGF family : biology, pathophysiology and therapy / A. Beenken, M. Mohammadi // Nat. Rev. Drug. Discov. – 2009. – Vol. 8, № 3. – P. 235–253.

110. Belo, V. A. Matrix metalloproteinase 2 as a potential mediator of vascular smooth muscle cell migration and chronic vascular remodeling in hypertension / V. A. Belo, D. A. Guimarães, M. M. Castro // J. Vasc. Res. – 2015. – Vol. 52, № 4. – P. 221–231.

111. Benza, R. sGC stimulators : evidence for riociguat beyond groups 1 and 4 pulmonary hypertension [Electronic resource] / R. Benza, S. Mathai, S. D. Nathan // Respir. Med. – 2016. – URL : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27890470.

112. Berndt, A. Emerging genetics of COPD / A. Berndt, A. S. Leme, S. D. Shapiro // EMBO Mol. Med. – 2012. – Vol. 4, № 11. – P. 1144–1155.

113. Beta-blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease / F. H. Rutten [et al.] // Arch. Intern. Med. – 2010. – Vol. 170, № 10. – P. 880–887.

114. Biochemical markers of cardiac dysfunction predict mortality in acute exacerbations of COPD / C. L. Chang [et al.] // Thorax. – 2011. – Vol. 66, № 9. – P. 764–768.

115. Biomarkers of lipid peroxidation related to hypertension in aging / H. Yavuzer [et al.] // Hypertens. Res. – 2016. – Vol. 39, № 5. – P. 342–348.

116. Biomarkers of progression of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) / J. G. Shaw [et al.] // J. Thorac. Dis. – 2014. – Vol. 6, № 11. – P. 1532–1547.

117. Blanco I. Pulmonary vasculature in COPD : the silent component / I. Blanco, L. Piccari, J. A. Barberà // Respirology. – 2016. – Vol. 21, № 6. – P. 984–994.

118. Blockade of urotensin II receptor prevents vascular dysfunction / Y. A. Kim [et al.] // Biomol. Ther. (Seoul). – 2016. – Vol. 24, № 5. – P. 523–528.

119. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease : a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials / S. Pascoe [et al.] // Lancet Respir. Med. – 2015. – Vol. 3, № 6. – P. 435–442.

120. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting β-2 agonist efficacy in COPD / I. D. Pavord [et al.] // Thorax. – 2016. – Vol. 71, № 2. – P. 118–125.

121. Blood pressure reduction is associated with the changes in oxidative stress and endothelial activation in hypertension, regardless of antihypertensive therapy / M. Mihalj [et al.] // Kidney Blood Press Res. – 2016. – Vol. 41, № 6. – P. 721–735.

122. Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample : fi ndings from the Copenhagen city heart study / J. Vestbo [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2006. – Vol. 173. – P. 79–83.

123. Bossé, Y. Updates on the COPD gene list / Y. Bossé // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. – 2012. – Vol. 7. – P. 607–631.

124. Bourboulia, D. Matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs) : positive and negative regulators in tumor cell adhesion / D. Bourboulia, W. G. Stetler-Stevenson // Semin. Cancer. Biol. – 2010. – Vol. 20. – P. 161–168.

125. Bradford, C. N. Targeting the vasoprotective axis of the renin-angiotensin system: a novel strategic approach to pulmonary hypertensive therapy / C. N. Bradford, D. R. Ely, M. K. Raizada // Curr. Hypertens. Rep. – 2010. – Vol. 12, № 4. – P. 212–219.

126. Brown, D. W. Blood pressure parameters and risk of fatal stroke, nhanes II mortality study / D. W. Brown, W. H. Giles, K. J. Greenlund // Am. J. Hypertens. – 2007. – Vol. 20. – P. 338–341.

127. Burton, C. Changes in telemonitored physiological variables and symptoms prior to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease / C. Burton, H. Pinnock, B. McKinstry // J. Telemed. Telecare. – 2015. – Vol. 21, № 1. – P. 29–36.

128. Butenas, S. Tissue factor in coagulation : Which? Where? When? / S. Butenas, T. Orfeo, K. G. Mann // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2009. – Vol. 99. – P. 29, № 12. – P. 1989–1996.

129. Cahill, P. A. Vascular endothelium-Gatekeeper of vessel health / P. A. Cahill, E. M. Redmond // Atherosclerosis. – 2016. – Vol. 248. – P. 97–109.

130. Capillary rarefaction as an index for the microvascular assessment of hypertensive patients / A. Triantafyllou [et al.] // Curr Hypertens. Rep. – 2015. – Vol. 17, № 5. – P. 33.

131. Cardio- and cerebrovascular safety of indacaterol vs formoterol, salmeterol, tiotropium and placebo in COPD / H. Worth [et al.] // Respir. Med. – 2011. – Vol. 105. – P. 571–579.

132. Cardiorenal fibrosis and dysfunction in aging : imbalance in mediators and regulators of collagen / S. J. Sangaralingham [et al.] // Peptides. – 2016. – Vol. 76. – P. 108–114.

133. Cardiotrophin-1 increases angiotensinogen mRNA in rat cardiac myocytes through STAT3 : an autocrine loop for hypertrophy / J. Fukuzawa [et al.] // Hypertension. – 2000. – Vol. 35. – P. 1191–1196.

134. Cardiotrophin-1 induces interleukin-6 synthesis in human umbilical vein endothelial cells / M. Fritzenwanger [et al.] // Cytokine. – 2006. – Vol. 36. – P. 101−106.

135. Cardiovascular risk factors in the middle-aged chinese population / Z. Wang [et al.] // Int. J. Environ. Res. Public. Health. – 2016. – Vol. 13, № 9. – P. 872.

136. Cardiovascular safety in patients receiving roflumilast for the treatment of COPD / W. B. White [et al.] // Chest. – 2013. – Vol. 144, № 3. – P. 758–765.

137. Cardiovascular safety of inhaled long-acting bronchodilators in individuals with chronic obstructive pulmonary disease / A. Gershon [et al.] // JAMA Intern. Med. – 2013. – Vol. 173. – P. 1175–1185.

138. Cardiovascular safety of tiotropium in patients with COPD / B. Celli [et al.] // Chest. – 2010. – Vol. 137, № 1. – P. 20–30.

139. Castro, M. M. Inhibition of matrix metalloproteinases (MMPs) as a potential strategy to ameliorate hypertension-induced cardiovascular alterations / M. M. Castro, J. E. Tanus-Santos // Curr. Drug. Targets. – 2013. – Vol. 14. – P. 335–343.

140. Cazzola, M. The scientific rationale for combining long-acting beta2-agonists and muscarinic antagonists in COPD / M. Cazzola, M. Molimard // Pulm. Pharmacol. Ther. – 2010. – Vol. 23, № 4. – P. 257–267.

141. C-C motif chemokine 5 attenuates angiotensin II-Dependent kidney injury by limiting renal macrophage infiltration / N. P. Rudemiller [et al.] // Am. J. Pathol. – 2016. – Vol. 186, № 11. – P. 2846–2856.

142. CCL5 upregulates activation of AMP-activated protein kinases in vascular smooth muscle cells of spontaneously hypertensive rats / H. Y. Kim [et al.] // Cytokine. – 2014. – Vol. 67, № 2. – P. 77–84.

143. CCN1 secretion and cleavage regulate the lung epithelial cell functions after cigarette smoke / H. G. Moon [et al.] // Am. J. Physiol. – 2014. – Vol. 307. – P. 326−337.

144. CCR2 mediates the uptake of bone marrow-derived fibroblast precursors in angiotensin II-induced cardiac fibrosis / J. Xu [et al.] // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2011. – Vol. 301, № 2. – P. 538–547.

145. Cell-specific and endothelium-dependent regulations of matrix metalloproteinase-2 in rat aorta / I. Kopaliani [et al.] // Basic Res. Cardiol. – 2014. – Vol. 109. – P. 419.

146. Chandy, D. Current perspectives on treatment of hypertensive patients with chronic obstructive pulmonary disease / D. Chandy, W. S. Aronow, M. Banach // Integr. Blood. Press. Control. – 2013. – Vol. 9, № 6. – P. 101–109.

147. Change and clinical implication of urotensin II in plasma and induced sputum of chronic obstructive pulmonary disease / M. Lu [et al.] // Beijing Da Xue Xue Bao. – 2006. – Vol. 38, № 2. – P. 155–158.

148. Change in health status in COPD : a seven-year follow-up cohort study [Electronic resource] / J. Sundh [et al.] // NPJ Prim. Care Respir. Med. – 2016. – URL : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27763623

149. Change in inflammation in out-patient COPD patients from stable phase to a subsequent exacerbation / E. Bathoorn [et al.] // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. – 2009. – Vol. 14. – P. 101–109.

150. Chaouat, A. Pulmonary hypertension in COPD / A. Chaouat, R. Naeije, E. Weitzenblum // Eur. Respir. J. – 2008. – Vol. 32. – P. 1371–1385.

151. Characterization and quantification of innate lymphoid cell subsets in human lung [Electronic resource] / K. C. de Grove [et al.] // PLoS One. – 2016. – URL : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26727464

152. Chaudhuri, A. Regulation of macrophage polarization by RON receptor tyrosine kinase signaling / A. Chaudhuri // Front. Immunol. – 2014. – Vol. 31. – P. 546.

153. Chemokine release by neutrophils in chronic obstructive pulmonary disease / K. Blidberg [et al.] // Innate Immun. – 2012. – Vol. 18, № 3. – P. 503–510.

154. Chemokines in bronchiolar epithelium in the development of chronic obstructive pulmonary disease / S. Fuke [et al.] // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. – 2004. – Vol. 31, № 4. – P. 405–412.

155. Chen, Y. W. A Systematic review of diagnostic biomarkers of COPD exacerbation [Electronic resource] / Y. W. Chen, J. M. Leung, D. D. Sin // PLoS One. – 2016. – URL : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27434033

156. Chronic knockdown of the nucleus of the solitary tract AT1 receptors increases blood inflammatory-endothelial progenitor cell ratio and exacerbates hypertension in the spontaneously hypertensive rat / Z. Shan [et al.] // Hypertension. – 2013. – Vol. 61, № 6. – P. 1328–1333.

157. Chronic obstructive pulmonary disease after myocardial infarction in the community / F. Bursi [et al.] // Am. Heart. J. – 2010. – Vol. 160, № 1. – P. 95–101.

158. Chronic obstructive pulmonary disease and sudden cardiac death : the Rotterdam study / L. Lahousse [et al.] // Eur. Heart. J. – 2015. – Vol. 36. – P. 1754−1761.

159. Chronic obstructive pulmonary disease and the risk of stroke : the Rotterdam study / M. L. Portegies [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2016. – Vol. 193, № 3. – P. 251–258.

160. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes : the future of COPD / M. K. Han [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2010. – Vol. 182. – P. 2449–2460.

161. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation / A. G. Chuchalin [et al.] // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. – 2014. – Vol. 12, № 9. – P. 963–974.

162. Chung, K. F. Multifaceted mechanisms in COPD : inflammation, immunity, and tissue repair and destruction / K. F. Chung, .M. Adcock // Eur. Respir. J. – 2008. – Vol. 31. – P. 1334–1356.

163. Cigarette smoke promotes dendritic cell accumulation in COPD; a lung tissue research consortium study / R. Vassallo [et al.] // Respir. Res. – 2010. – Vol. 11. – P. 45.

164. Circulating biomarkers of oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease : a systematic review / E. Zinellu [et al.] // Respir. Res. – 2016. – Vol. 17, № 1. – P. 150.

165. Circulating vascular cell adhesion molecule-1 is associated with cerebral blood flow dysregulation, mobility impairment, and falls in older adults / A. E. Tchalla [et al.] // Hypertension. – 2015. – Vol. 66, № 2. – P. 340–346.

166. Clinical characterization and treatment patterns for the frequent exacerbator phenotype in chronic obstructive pulmonary disease with severe or very severe airflow limitation / F. Blasi [et al.] // COPD. – 2017. – Vol. 14, № 1. – P. 15–22.

167. Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association / G. J. Balady [et al.] // Circulation. – 2010. – Vol. 122, № 2. – P. 191–225.

168. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease / L. E. Vanfleteren [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2013. – Vol. 187. – P. 728–735.

169. Coagulation activation and inflammation in sickle cell disease-associated pulmonary hypertension / K. I. Ataga [et al.] // Haematologica. – 2008. – Vol. 93. – P. 20-26.

170. Combination antihypertensive therapy among patients with COPD / M. A. Herrin [et al.] // Chest. – 2013. – Vol. 143, № 5. – P. 1312–1320.

171. Committee on nonsmoking COPD, environmental and occupational health assembly. an official American Thoracic Society public policy statement : novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease / M. D. Eisner [et al.] // Am. J. Respir. Crit. CareMed. – 2010. – Vol. 182. – P. 693–718.

172. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease / M. Divo [et al.] // Am. J. Respir. Crit. CareMed. – 2012. – Vol. 186. – P. 155–161.

173. Comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease in family practice : a cross sectional study [Electronic resource] / L. García-Olmos [et al.] // BMC Fam. Pract. – 2013. – URL : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23324308

174. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort / J. Miller [et al.] // Respir. Med. – 2013. – Vol. 107, № 9. – P. 1376–1384.

175. Comparative analysis of human matrix metalloproteinases : Emerging therapeutic targets in diseases / A. Jaiswal [et al.] // Bioinformation. – 2011. – Vol. 6, № 1. – P. 23–30.

176. Comparison of plasma and intake levels of antioxidant nutrients in patients with chronic obstructive pulmonary disease and healthy people in Taiwan : a case‐control study / Y. C. Lin [et al.] // Asia Pac. J. Clin. Nutr. – 2010. – Vol. 19. – P. 393–401.

177. Computed tomography-based biomarker provides unique signature for diagnosis of COPD phenotypes and disease progression / C. J. Galban [et al.] // Nat. Med. – 2012. – Vol. 18. – P. 1711–1715.

178. Conformational properties of the disease-causing Z variant of α1-antitrypsin revealed by theory and experiment / I. Kass [et al.] // Biophys. J. – 2012. – Vol. 102, № 12. – P. 2856–2865.

179. Constant-load exercise decreases the serum concentration of myeloperoxidase in healthy smokers and smokers with COPD / O. Holz [et al.] // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. – 2015. – Vol. 21, № 10. – P. 1393–1402.

180. Constant-loadexercisedecreasestheserumconcentration of myeloperoxidase in healthy smokers and smokers with COPD / S. D. Aaron [et al.] // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. – 2015. – Vol. 10. – P. 1393–1402.

181. COPD exacerbation severity and frequency is associated with impaired macrophage efferocytosis of eosinophils [Electronic resource] / O. Eltboli [et al.] // BMC Pulm. Med. – 2014. – URL : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25007795

182. COPD is associated with reduced pulmonary interstitial expression of pentraxin-3 / G.R. van Pottelberge [et al.] // Eur. Respir. J. – 2012. – Vol. 39, № 4. – P. 830−838.

183. COPDGene investigators. Clinical, physiologic, and radiographic factors contributing to development of hypoxemia in moderate to severe COPD : a cohort study / J. M. Wells [et al.] // BMC Pulm. Med. – 2016. – Vol. 16, № 1. – P. 169.

184. COPDGene Investigators. β-Blockers are associated with a reduction in COPD exacerbations / S. P. Bhatt [et al.] // Thorax. – 2016. – Vol. 71, № 1. – P. 8–14.

185. Coronary artery atherosclerosis in hypertensive patients : the role of fibrinogen genetic variability / N. Papageorgiou [et al.] // Rev. Esp. Cardiol. – 2017. – Vol. 70, № 1. – P. 34-41.

186. Coronary plaque injury triggers neutrophil activation in patients with coronary artery disease / V. Rudolph [et al.] // Free Radic. Biol. Med. – 2007. – Vol. 42. – P. 460–465.

187. Correlation of EPHX1, GSTP1, GSTM1, and GSTT1 genetic polymorphisms with antioxidative stress markers in chronicobstructive pulmonary disease / R. Lakhdar [et al.] // Exp. Lung. Res. – 2011. – Vol. 37. – P. 195–204.

188. CT evaluation of small pulmonary vessels area in patients with COPD with severe pulmonary hypertension / F. Coste [et al.] // Thorax. – 2016. – Vol. 71, № 9. – P. 830-837.

189. CT scan-measured pulmonary artery to aorta ratio and echocardiography for detecting pulmonary hypertension in severe COPD / A. S. Iyer [et al.] // Chest. – 2014. – Vol. 145, № 4. – P. 824–832.

190. CXCR3 and CCR5 chemokines in induced sputum from patients with COPD / C. Costa [et al.] // Chest. – 2008. – Vol. 133, № 1. – P. 26–33.

191. Cytokine inhibition in the treatment of COPD / G. Caramori [et al.] // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. – 2014. – Vol. 28, № 9. – P. 397–412.

192. Cytokines, macrophage lipid metabolism and foam cells : implications for cardiovascular disease therapy / J. E. McLaren [et al.] // Prog. Lipid. Res. – 2011. – Vol. 50, № 4. – P. 331–347.

193. Cytotoxic potential of lung CD8(+) T cells increases with chronic obstructive pulmonary disease severity and with in vitro stimulation by IL-18 or IL-15 / C. M. Freeman [et al.] // J. Immunol. – 2010. – Vol. 184. – P. 6504–6513.

194. De Faria, A. P. Deregulation of soluble adhesion molecules in resistant hypertension and its role in cardiovascular remodeling / A. P. de Faria, A. M. Ritter, A. R. Sabbatini // Circ. J. – 2016. – Vol. 25, № 5. – P. 1196–1201.

195. Decreased endogenous levels of Ac-SDKP promote organ fibrosis / M. A. Cavasin [et al.] // Hypertension. – 2007. – Vol. 50. – P. 130–136.

196. Demographic, health behavioral, and self-management abilities associated with disease severity among patients with chronic obstructive pulmonary disease : an exploratory study [Electronic resource] / L. Wang [et al.] // Int. J. Nurs. Pract. – 2017. – URL : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28054402

197. Detrimental effects of beta-blockers in COPD : a concern for nonselective beta-blockers / H. J. van der Woude [et al.] // Chest. – 2005. – Vol. 127, № 3. – P. 818–824.

198. Development and first validation of the COPD assessment test / P. W. Jones [et al.] // Eur. Respir. J. – 2009. – Vol. 34, № 3. – P. 648–654.

199. Di Daniele, N. Therapeutic approaches of uncomplicated arterial hypertension in patients with COPD / N. di Daniele // Pulm. Pharmacol. Ther. – 2015. – Vol. 35. – P. 1–7.

200. Diagnostic utility of biomarkers in COPD / V. N. Ambade [et al.] // Respir. Care. – 2015. – Vol. 60. – P. 1729–17642.

201. Differences in physical activity according to mMRC grade in patients with COPD / A. Hayata [et al.] // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. – 2016. – Vol. 13, № 11. – P. 2203–2208.

202. Different dyspnoea perception in COPD patients with frequent and infrequent exacerbations / G. Scioscia [et al.] // Thorax. – 2017. – Vol. 72, № 2. – P. 117–121.

203. Distribution and outcomes of a phenotype-based approach to guide COPD management : results from the CHAIN cohort [Electronic resource] / B. G. Cosio, [et al.] // PLoS One. – 2016. – URL : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27684372

204. Dodoo, S. N. Genomic approaches to hypertension / S. N. Dodoo, I. J. Benjamin // Cardiol. Clin. – 2017. – Vol. 35, № 2. – P. 185–196.

205. Does systemic inflammation trigger local exercise-induced oxidativestress in COPD? / C. Koechlin [et al.] // Eur. Respir. J. – 2004. – Vol. 23. – P. 538–544.

206. Domiciliary pulse-oximetry at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease : prospective pilot study / J. R. Hurst [et al.] // BMC Pulm. Med. – 2010. – Vol. 20, № 10. – P. 52.

207. Douglas, S. A. Human urotensin-II as a novel cardiovascular target : 'heart' of the matter or simply a fishy 'tail'? / S. A. Douglas // Curr. Opin. Pharmacol. – 2003. – Vol. 3, № 2. – P. 159–167.

208. Drozdovszky, O. Sputum eicosanoid profiling in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease / O. Drozdovszky, I. Barta, B. Antus // Respiration. – 2014. – Vol. 87, № 5. – P. 408–415.

209. Durand, M. J. Low-dose angiotensin II infusion restores vascular function in cerebral arteries of high salt-fed rats by increasing copper/zinc superoxide dimutase expression / M. J. Durand, J. H. Lombard // Am. J. Hypertens. – 2013. – Vol. 26. – P. 739–747.

210. Dwivedi, A. MMP-9 and -12 cause N-cadherin shedding and thereby β-catenin signalling and vascular smooth muscle cell proliferation / A. Dwivedi, S. C. Slater, S. J. George // Cardiovasc. Res. – 2009. – Vol. 81. – P. 178–186.

211. Dynamic hyperinflation, arterial blood oxygen, and airway oxidative stress in stable patients with COPD / F. García-Rio [et al.] // Chest. – 2011. – Vol. 140, № 4. – P. 961–969.

212. Dysregulated renin-angiotensin-aldosterone system contributes to pulmonary arterial hypertension / F. S. de Man [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care. Med. – 2012. – Vol. 186, № 8. – P. 780–789.

213. Early bronchodilator action of glycopyrronium versus tiotropium in moderate-to-severe COPD patients : a cross-over blinded randomized study (Symptoms and pulmonary function in the moRnING) / J. M. Marin [et al.] // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. – 2016. – Vol. 11. – P. 1425–1434.

214. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension : standard operating procedure / L. S. Howard [et al.] // Eur. Respir. Rev. – 2012. – Vol. 21. – P. 239–248.

215. Eclipse investigators. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD / J. Vestbo [et al.] // Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 365, № 13. – P. 1184–1192.

216. Eclipse investigators. Hospitalized exacerbations of COPD : risk factors and outcomes in the eclipse cohort / H. Müllerova [et al.] // Chest. – 2015. – Vol. 147, № 4. – P. 999–1007.

217. Eclipse study investigators. Lessons from eclipse : a review of COPD biomarkers / R. Faner [et al.] // Thorax. – 2014. – Vol. 69, № 7. – P. 666–672.

218. Effect of beta blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease : a retrospective cohort study [Electronic resource] / P. M. Short [et al.] // BMJ. – 2011. – URL : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21558357

219. Effect of fluticasone furoate and vilanterol on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in patients with moderate airflow obstruction / F. J. Martinez [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2017. – Vol. 195, № 7. – P. 881–888.

220. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study / B. R. Celli, [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care. Med. – 2008. – Vol. 178, № 4. – P. 332–338.

221. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT) : a multicentre randomised controlled trial [Electronic resource] / F .J. Martinez [et al.] // Lancet. – 2015. – URL : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25684586

222. Effects of body mass index on static lung volumes in patients with airway obstruction / D. E. O'Donnell [et al.] // Chest. – 2011. – Vol. 140. – P. 461–468.

223. Efficacy and safety of aclidinium bromide compared with placebo and tiotropium in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease: results from a 6-week, randomized, controlled Phase IIIb study / J. Beier [et al.] // COPD. – 2013. – Vol. 10, № 4. – P. 511–522.

224. Efficacy and safety of formoterol in Japanese patients with COPD / Y. Minakata [et al.] // Intern. Med. – 2008. – Vol. 47, № 4. – P. 217–223.

225. Efficacy and safety of once-daily NVA237 in patients with moderate-to-severe COPD : the GLOW1 tria / A. D'Urzo [et al.] // Respir. Res. – 2011. – Vol. 12. – P. 156.

226. Ekström, M. P. Effects of cardiovascular drugs on mortality in severe chronic obstructive pulmonary disease / M. P. Ekström, A. B. Hermansson, K. E. Ström // Am. J. Respir. Crit. CareMed. – 2013. – Vol. 187, № 7. – P. 715–720.

227. Elevated plasma migration inhibitory factor in hypertension-hyperlipidemia patients correlates with impaired endothelial function [Electronic resource] / B. Zhou [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2016. – URL : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27787379

228. Endogenous bioactive peptides as potential biomarkers for atherosclerotic coronary heart disease / T. Watanabe [et al.] // Sensors (Basel). – 2012. – Vol. 12, № 4. – P. 4974–4985.

229. Endothelial dysfunction and cardiometabolic diseases : role of long non-coding RNAs / H. J. Sun [et al.] // Life Sci. – 2016. – Vol. 167. – P. 6–11.

230. Endothelial dysfunction and low-grade inflammation are associated with greater arterial stiffness over a 6-year period / B. C. van Bussel [et al.] // Hypertension. – 2011. – Vol. 58, № 4. – P. 588–595.

231. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases / Y. Higashi [et al.] // Circ. J. – 2009. – Vol. 73, № 3. – P. 411–418.

232. Enhanced effector function of cytotoxic cells in the induced sputum of COPD patients / R. A. Urbanowicz [et al.] // Respir. Res. – 2010. – Vol. 11. – P. 76.

233. Enhanced monocyte migration to CXCR3 and CCR5 chemokines in COPD / C. Costa [et al.] // Eur. Respir. J. – 2016. – Vol. 47, № 4. – P. 1093–1102.

234. Eosinophilic inflammation in COPD : prevalence and clinical characteristics / D. Singh [et al.] // Eur. Respir. J. – 2014. – Vol. 44, № 6. – P. 1697–1700.

235. Epithelial cell apoptosis causes acute lung injury masquerading as emphysema / M. Mouded [et al.] // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. – 2009. – Vol. 41, № 4. – P. 407–414.

236. Essential hypertension and oxidative stress: New insights / J. González [et al.] // World J. Cardiol. – 2014. – Vol. 26, № 6. – P. 353–366.

237. Esteban C. Chronic obstructive pulmonary disease subtypes. Transitions over time [Electronic resource] / C. Esteban [et al.] // PLoS One. – 2016. – URL : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27611911

238. Evaluation of a high-dose continuous albuterol protocol for treatment of pediatric asthma in the emergency department / S. E. Krebs [et al.] // Pediatr. Emerg. Care. – 2013. – Vol. 29, № 2. – P. 191–196.

239. Evaluation of markers of inflammation and oxidative stress in COPD patients with or without cardiovascular comorbidities / M. Kaźmierczak [et al.] // Heart Lung Circ. – 2015. – Vol. 24, № 8. – P. 817–823.

240. Evidence for large-scale gene-by-smoking interaction effects on pulmonary function [Electronic resource] / H. Aschard [et al.] // Int. J. Epidemiol. – 2017. – URL : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28082375.

241. Exact-pro study group. Standardizing measurement of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. Reliability and validity of a patient-reported diary / N. K. Leidy [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2011. – Vol. 183, № 3. – P. 323–329.

242. Exercise training, NADPH oxidase p22phox gene polymorphisms, and hypertension / D. L. Feairheller [et al.] // Med. Sci. Sports Exerc. – 2009. – Vol. 41, № 7. – P. 1421–1428.

243. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications / S. Laurent [et al.] // Eur. Heart. J. – 2006. – Vol. 27. – P. 2588−2605.

244. Expression of high-mobility group box 1 and of receptor for advanced glycation end products in chronic obstructive pulmonary disease / N. Ferhani [et al.] // Am. J. Respir. Crit. CareMed. – 2010. – Vol. 181. – P. 917–927.

245. Extracellular adenosine triphosphate and chronic obstructive pulmonary disease / M. Lommatzsch [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2010. – Vol. 181. – P. 928–934.

246. Fabbri, L. M. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? [Electronic resource] / L. M. Fabbri, K. F. Rabe // Lancet. – 2007. – URL : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17765529

247. Factor XIa and tissue factor activity in patients with coronary artery disease / S. Butenas [et al.] // Thromb. Haemost. – 2008. – Vol. 99. – P. 142–149.

248. Factors associated with a prolonged length of stay after acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) / Y. Wang [et al.] // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. – 2014. – Vol. 9. – P. 99–105.

249. Factors associated with change in exacerbation frequency in COPD / G. C. Donaldson [et al.] // Respir. Res. – 2013. – Vol. 30, № 14. – P. 79.

250. Factors associated with exacerbation in mild- to-moderate COPD patients / J. K. Kim [et al.] // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. – 2016. – Vol. 16. – P. 1327−1333.

251. Factors responsible for poor sleep quality in patients with chronic obstructive pulmonary disease / C. H. Chang [et al.] // BMC Pulm. Med. – 2016. – Vol. 8, № 1. – P. 118.

252. Fiber atrophy, oxidative stress, and oxidative fiber reduction are the attributes of different phenotypes in chronic obstructive pulmonary disease patients / F. Gouzi [et al.] // Journal of Applied Physiology. – 2013. – Vol. 115, № 12. – P. 1796−1805.

253. Fibrinogen, COPD and mortality in a nationally representative U.S. cohort / D. M. Mannino [et al.] // COPD. – 2012. – Vol. 9. – P. 359–366.

254. Fischer, B. M. COPD : balancing oxidants and antioxidants / B. M. Fischer, J. A. Voynow, A. J. Ghio // Int. J .Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. – 2015. – Vol. 2, № 10. – P. 261–276.

255. Flame Investigators. Indacaterol-Glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD / J. A. Wedzicha [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2016. – Vol. 374, № 23. – P. 2222–2234.

256. Franceschi, C. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases / C. Franceschi, J. Campisi // J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci. – 2014. – Vol. 69, Suppl. 1. – P. 4–9.

257. Fukai, T. Superoxide dismutases : role in redox signaling, vascular function, and diseases / T. Fukai, M. Ushio-Fukai // Antioxid Redox Signal. – 2011. – Vol. 15, № 6. – P. 1583–1606.

258. Genetic polymorphism of angiotensin-converting enzyme and chronic obstructive pulmonary disease risk : an updated meta-analysis [Electronic resource] / S. W. Kang [et al.] // Biomed. Res. Int. – 2016. – URL : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27830153

259. Genetic polymorphisms of CCL2 associated with susceptibility to latent tuberculous infection in Thailand / D. Nonghanphithak [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. – 2016. – Vol. 20, № 9. – P. 1242–1248.

260. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990–2015 : a systematic analysis for the global burden of disease study 2015 : GBD 2015 DALYs and HALE collaborators // Lancet. – 2016. – Vol. 388. – P. 1603–1658.

261. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015 : a systematic analysis for the global burden of disease study 2015 : GBD 2015 Mortality and causes of death collaborators // Lancet. – 2016. – Vol. 388. – P. 1459–1544.

262. Glucold study group. Relapse in FEV1 decline after steroid withdrawal in COPD / L. I. Kunz [et al.] // Chest. – 2015. – Vol. 148, № 2. – P. 389–396.

263. GOLD 2017. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 : report : GOLD executive summary // Arch Bronconeumol. – 2017. – Vol. 53, № 3. – P. 128-149.

264. Groom, J. R. CXCR3 ligands: redundant, collaborative and antagonistic functions / J. R. Groom, A. D. Luster // Immunol. Cell. Biol. – 2011. – Vol. 89, № 2. – P. 207–215.

265. Growth factors and cytokines in wound healing. Wound repair regen / S. Barrientos [et al.] // Eur. Respir. J. – 2008. – Vol. 16, № 5. – P. 585–601.

266. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension : the joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European society of cardiology (ESC) and the European respiratory society (ERS) : endorsed by : association for European paediatric and congenital cardiology (AEPC),

international society for heart and lung transplantation (ISHLT) / N. Caliè [et al.] // Eur. Heart. J. – 2016. – Vol. 37, № 1. – P. 67–119.

267. Hansson, G. K. The immune system in atherosclerosis / G. K. Hansson, A. Hermansson // Nat. Immunol. – 2011. – Vol. 12, № 3. – P. 204–212.

268. Head-to-head comparisons of hydrochlorothiazide with indapamide and chlorthalidone: antihypertensive and metabolic effects / G. C. Roush [et al.] // Hypertension. – 2015. – Vol. 65, № 5. – P. 1041–1046.

269. Hemodynamic and gas exchange effects of sildenafil in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension / I. Blanco [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care. Med. – 2010. – Vol. 181, № 3. – P. 270–278.

270. Heterogeneity of systemic oxidative stress profiles in COPD : a potential role of gender [Electronic resource] / J. Maury [et al.] // Oxid. Med. Cell Longev. – 2015. – URL : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26167238

271. HIF-1-mediatedup-regulation of cardiotrophin-1 is involved in the survival response of cardiomyocytes to hypoxia / P. A. Robador [et al.] // Cardiovasc. Res. – 2011. – Vol. 92, № 2. – P. 247–255.

272. High hospital burden in overlap syndrome of asthma and COPD / H. Andersén [et al.] // Clin. Respir. J. – 2013. – Vol. 7, № 4. – P. 342–346.

273. High plasma levels of macrophage migration inhibitory factor are associated with adverse long-term outcome in patients with stable coronary artery disease and impaired glucose tolerance or type 2 diabetes mellitus / A. Makino [et al.] // Atherosclerosis. – 2010. – Vol. 213, № 2. – P. 573–578.

274. Hoenderdos, K. The neutrophil in chronic obstructive pulmonary disease / K. Hoenderdos, A. Condliffe // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. – 2013. – Vol. 48, № 5. – P. 531–539.

275. Hool, L. C. Redox control of calcium channels: from mechanisms to therapeutic opportunities / L. C. Hool, B. Corry // Antioxid Redox Signal. – 2007. – Vol. 9. – P. 409–435.

276. Hopps, E. Matrix metalloproteases as a pharmacological target in cardiovascular diseases / E. Hopps, G. Caimi // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. – 2015. – Vol. 19, № 14. – P. 2583–2589.

277. Huang, X. Deleterious effect of salusin-β in paraventricular nucleus on sympathetic activity and blood pressure via NF-κB signaling in a rat model of obesity hypertension / X. Huang, Y. Wang, K. Ren // Pharmazie. – 2015. – Vol. 70, № 8. – P. 543–548.

278. Human pentraxin 3 (PTX3) as a novel biomarker for the diagnosis of pulmonary arterial hypertension [Electronic resource] / Y. Tamura [et al.] // PLoS One. – 2012 – URL : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23029266

279. Human urotensin II is a novel activator of NADPH oxidase in human pulmonary artery smooth muscle cells / T. Djordjevic [et al.] // Arterioscler Thromb. Vasc. Biol. – 2005. – Vol. 25, № 3. – P. 519–525.

280. Hydrogen peroxide increases human leukocyte adhesion to porcine aortic endothelial cells via NFkappaB-dependent up-regulation of VCAM-1 / S. Lee [et al.] // Int. Immunol. – 2007. – Vol. 19, № 12. – P. 1349–1359.

281. Hynynen, M. M. The vascular endothelin system in hypertension-recent patents and discoveries / M. M. Hynynen, R. A. Khalil // Recent. Pat. Cardiovasc. Drug. Discov. – 2006. – Vol. 1, № 1. – P. 95–108.

282. Hyperplastic growth of pulmonary artery smooth muscle cells from subjects with pulmonary arterial hypertension is activated through JNK and p38 MAPK [Electronic resource] / J. L. Wilson[et al.] // PLoS One. – 2015. – URL : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25905460

283. Hypertension : renin-angiotensin-aldosterone system alterations / L. te Riet [et al.] // Circ. Res. – 2015. – Vol. 116, № 6. – P. 960–975.

284. Hypoxia upregulates neutrophil degranulation and potential for tissue injury / K. Hoenderdos [et al.] // Thorax. – 2016. – Vol. 71, № 11. – P. 1030–1038.

285. Hypoxic pulmonary hypertension : role of superoxide and NADPH oxidase (gp91phox) / J. Q. Liu [et al.] // Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. – 2006. – Vol. 290, № 1. – P. 2–10.

286. Identification of five chronic obstructive pulmonary disease subgroups with different prognoses in the eclipse cohort using cluster analysis / S. I. Rennard, [et al.] // Ann. Am. Thorac. Soc. – 2015. – Vol. 12. – P. 303–312.

287. IL-1β and IL-18 : inflammatory markers or mediators of hypertension? / S. M. Krishnan [et al.] // Br. J. Pharmacol. – 2014. – Vol. 171, № 24. – P. 5589–5602.

288. Impact of cardiovascular risk factors and inflammatory status on urinary 8‑OHdG in essential hypertension / E. Roselló-Lletí [et al.] // Am. J. Hypertens. – 2012. – Vol. 25, № 2. – P. 236–242.

289. Impact of I/D polymorphism of ACE gene on risk of development and course of chronic obstructive pulmonary disease / R. Mlak [et al.] // Arch. Med. Sci. – 2016. – Vol. 12, № 2. – P. 279–287.

290. Impact of prolonged exacerbation recovery in chronic obstructive pulmonary disease / G. C. Donaldson [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care. Med. – 2015. – Vol. 192, № 8. – P. 943–950.

291. Impact of statins and ACE inhibitors on mortality after COPD exacerbations [Electronic resource] / E. M. Mortensen [et al.] // Respir. Res. – 2009. – URL : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19493329

292. Impact of the β-1 adrenergic receptor polymorphism on tolerability and efficacy of bisoprolol therapy in korean heart failure patients : association between β adrenergic receptor polymorphism and bisoprolol therapy in heart failure (ABBA) study / H. Y. Lee [et al.] // Korean J. Intern. Med. – 2016. – Vol. 31, № 2. – P. 277–287.

293. Impaired flow-mediated dilation is associated with low pulmonary function and emphysema in ex-smokers : the emphysema and cancer action project (EMCAP) study / R. G. Barr [et al.] // Am.J. Respir. Crit. Care Med. – 2007. – Vol. 176. – P. 1200–1207.

294. Increased airway epithelial and T-cell apoptosis in COPD remains despite smoking cessation / S. Hodge [et al.] // Eur. Respir. J. – 2005. – Vol. 25. – P. 447–454.

295. Increased arterial stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease : a mechanism for increased cardiovascular risk / N. L. Mills [et al.] // Thorax. – 2008. – Vol. 63, № 4. – P. 306–311.

296. Increased oxidative stress and altered levels of nitric oxide and peroxynitrite in tunisian patients with chronic obstructive pulmonary disease : correlation with disease severity and airflow obstruction / A. Ben Anes [et al.] // Biol. Trace. Elem. Res. – 2014. – Vol. 161. – P. 20–31.

297. Increased platelet activation in patients with stable and acute exacerbation of COPD / J. D. Maclay [et al.] // Thorax. – 2011. – Vol. 66 – P. 769–774.

298. Increased systemic inflammation is a risk factor for COPD exacerbations / K. H. Groenewegen [et al.] // Chest. – 2008. – Vol. 133. – P. 350–357.

299. Indacaterol and glycopyrronium versus indacaterol on body plethysmography measurements in COPD-a randomised controlled study / J. Salomon [et al.] // Respir. Res. – 2017. – Vol. 18, № 1. – P. 13.

300. Indacaterol/glycopyrronium in symptomatic patients with COPD (GOLD B and GOLD D) versus salmeterol/fluticasone : illuminate/lantern pooled analysis / C. Vogelmeier [et al.] // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. – 2016. – Vol. 11. – P. 3189–3197.

301. Independent effect of prior exacerbation frequency and disease severity on the risk of future exacerbations of COPD : a retrospective cohort study [Electronic resource] / M. S. Margüello [et al.] // NPJ Prim. Care Respir. Med. – 2016. – URL : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27604472

302. Inflammasome activation by mitochondrial oxidative stress in macrophages leads to the development of angiotensin II-induced aortic aneurysm / F. Usui [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2015. – Vol. 35, № 1. – P. 127–136.

303. Inflammation and oxidative stress caused by nitric oxide synthase uncoupling might lead to left ventricular diastolic and systolic dysfunction in patients with hypertension / Z. Szelényi [et al.] // J. Geriatr. Cardiol. – 2015. – Vol. 12, № 1. – P. 1–10.

304. Inflammation and oxidative stress induced by cigarette smoke in Lewis rat brains / A. Khanna [et al.] // J. Neuroimmunol. – 2013. – Vol. 254, № 1–2. – P. 69–75.

305. Inflammatory activation in children with primary hypertension / M. Litwin [et al.] / Pediatr. Nephrol. – 2010. – Vol. 25, № 9. – P. 1711–1718.

306. Inflammatory and immunological profiles in patients with COPD : relationship with FEV 1 reversibility / C. F. Queiroz [et al.] // J. Bras. Pneumol. – 2016. – Vol. 42, № 4. – P. 241–247.

307. Inflammatory biomarkers and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease / M. Thomsen [et al.] // JAMA. – 2013. – Vol. 309, № 22. – P. 2353–2361.

308. Inflammatory biomarkers improve clinical prediction of mortality in chronic obstructive pulmonary disease ? / B. R. Celli [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care. Med. – 2012. – Vol. 185, № 10. – P. 1065–1072.

309. Inflammatory profile of new bacterial strain exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease / S. Sethi [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2008. – Vol. 14. – P. 491–497.

310. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease [Electronic resource] / I. A. Yang [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2012. – URL : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22786484

311. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia / S. Suissa [et al.] // Thorax. – 2013. – Vol. 68, № 11. – P. 1029–1036.

312. Inhaled umeclidinium in COPD patients : a review and meta-analysis / R. A. Pleasants[et al.] // Donohue J F. Drugs. – 2016. – Vol. 76, № 3. – P. 343−361.

313. Inhibition of MMP-9 attenuates hypertensive cerebrovascular dysfunction in dahl salt-sensitive rats / A. Kalani [et al.] // Mol. Cell. Biochem. – 2016. – Vol. 413, № 1–2. – P. 25–35.

314. Inhibition of Rac1-derived reactive oxygen species in nucleus tractus solitarius decreases blood pressure and heart rate in stroke-prone spontaneously hypertensive rats / M. Nozoe [et al.] // Hypertension. – 2007. – Vol. 50, № 1. – P. 62−68.

315. Initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease [Electronic resource]. – 2017. – URL : http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/

316. Inspire investigators. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide / J. A. Wedzicha [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2008. – Vol. 177, № 1. – P. 19–26.

317. Integrative genomics of chronic obstructive pulmonary disease / B. D. Hobbs, C. P. Hersh // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2014. – Vol. 452, № 2. – P. 276–286.

318. Interleukin 17 promotes angiotensin II-induced hypertension and vascular dysfunction / M. S. Madhur [et al.] // Hypertension. – 2010. – Vol. 55, № 2. – P. 500−507.

319. Interleukin 6 underlies angiotensin II-induced hypertension and chronic renal damage / W. Zhang [et al.] // Hypertension. – 2012. – Vol. 59. – P. 136–144.

320. Inverse association of plasma IL-13 and inflammatory chemokines with lung function impairment in stable COPD : a cross-sectional cohort study / J. Lee [et al.] // Respir. Res. – 2007. – Vol. 14, № 8. – P. 64.

321. Jones, P. W. Health status and the spiral of decline / P. W. Jones // COPD. – 2009. – Vol. 6, № 1. – P. 59–63.

322. Kalaitzidis, R. G. Prehypertension : is it relevant for nephrologists? / R. G. Kalaitzidis, G. L. Bakris // Kidney Int. – 2010. – Vol. 77. – P. 194–200.

323. Klinger, J. R. Nitric oxide deficiency and endothelial dysfunction in pulmonary arterial hypertension / J. R. Klinger, S. H. Abman, M. T. Gladwin // Am .J. Respir. Crit. Care Med. – 2013. – Vol. 188, № 6. – P. 639–646.

324. Kolovou, G. D. Genetics of human hypertension, the role of angiotensinogen. should it be one of the drug target genes? / G. D. Kolovou, S. Mavrogeni // Angiology. – 2014. – Vol. 65, № 4. – P. 269–271.

325. Kriel, J. I. Monocyte chemoattractant Protein-1 and large artery structure and function in young individuals : the african-predict study / J. I. Kriel, C. M. Fourie, A. E. Schutte // J. Clin. Hypertens (Greenwich). – 2017. – Vol. 19, № 1. – P. 67–74.

326. Kuntz, M. Systematic review of randomized controlled trials of endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension / M. Kuntz, M. M. Leiva‑Juarez, S. Luthra // Lung. – 2016. – Vol. 194, № 5. – P. 723–732.

327. Large-scale international validation of the ADO index in subjects with COPD : an individual subject data analysis of 10 cohorts [Electronic resource] / M. A. Puhan [et al.] // BMJ Open. – 2012. – URL : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23242246

328. Left ventricular hypertrophy as a determinant of renal outcome in patients with highcardiovascular risk / C. Tsioufis [et al.] // J. Hypertens. – 2010. – Vol. 28. – P. 2299–2308.

329. Li, Y. Y. Tumor necrosis factor-alpha g308α gene polymorphism and essential hypertension: a meta-analysis involving 2244 participants ? [Electronic esource] / Y. Y. Li // PLoS One. – 2012. – URL : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22536381

330. Ling, S. H. Particulate matter air pollution exposure: role in the development and exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease / S. van Eeden // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. – 2009. – Vol. 4. – P. 233−243.

331. Local and systemic effects of angiotensin receptor blockade in an emphysema mouse model / T. Raupach [et al.] // Pulm. Pharmacol. Ther. – 2011. – Vol. 24. – P. 215–220.

332. Local and systemic oxidative stress status in chronic obstructive pulmonary disease patients / M. Zeng [et al.] // Can. Respir. J. – 2013. – Vol. 20, № 1. – P. 35–41.

333. Local matrix metalloproteinase 9 level determines early clinical presentation of ST-segment-elevation myocardial infarction / T. Nishiguchi [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2016. – Vol. 36, № 12. – P. 2460–2467.

334. Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations / T. A. Seemungal [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2008. – Vol. 178, № 11. – P. 1139–1147.

335. Long-term general and cardiovascular safety of tiotropium/olodaterol in patients with moderate to very severe chronic obstructive pulmonary disease / R. Buhl [et al.] // Respir Med. – 2017. – Vol. 122. – P. 58–66.

336. López, N. Characterization of the protective effects of cardiotrophin-1 against non-ischemic death stimuli in adult cardiomyocytes / N. López, J. Díez, M. A. Fortuño // Cytokine. – 2005. – Vol. 30, № 5. – P. 282–292.

337. Losartan reduces the immediate and sustained increases in muscle sympathetic nerve activity after hyperacute intermittent hypoxia / N. P. Jouett [et al.] // J. Appl. Physiol. – 2017. – Vol. 122, № 4. – P. 884–892.

338. Loss of matrix metalloproteinase 2 in platelets reduces arterial thrombosis in vivo / S. Momi [et al.] // J. Exp. Med. – 2009. – Vol. 206, № 11. – P. 2365–2379.

339. Lung dendritic cell expression of maturation molecules increases with worsening chronic obstructive pulmonary disease / C. M. Freeman [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2009. – Vol. 180. – P. 1179–1188.

340. Lung-function trajectories leading to chronic obstructive pulmonary disease / P. Lange [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2015. – Vol. 373, № 2. – P. 111–122.

341. Lüscher, T. F. Endothelins and endothelin receptor antagonists : therapeutic considerations for a novel class of cardiovascular drugs / T. F. Lüscher, M. Barton // Circulation. – 2000. – Vol. 102 – P. 2434–2440.

342. Lymphoid follicles in (very) severe COPD : benefi cial or harmful? / G. G. Brusselle [et al.] // Eur. Respir. J. – 2009. – Vol. 34. – P. 219–230.

343. Macrolide antibiotics and the risk of ventricular arrhythmia in older adults / M. H. Trac [et al.] // CMAJ. – 2016. – Vol. 188, № 7. – P. 120–129.

344. Macrophage migration inhibitory factor is enhanced in acute coronary syndromes and is associated with the inflammatory response [Electronic resource] / I. I. Müller [et al.] // PLoS One. – 2012. – URL : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22693633

345. Macrophage migration inhibitory factor, a role in COPD / G. R. Husebø [et al.] // Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol. – 2016. – Vol. 311, № 1. – P. 1–7.

346. Magnussen, H. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease and asthma : relation with comorbidities / H. Magnussen, H. Watz // Proc. Am. Thorac. Soc. – 2009. – Vol. 6, № 8. – P. 648–651.

347. Malondialdehyde and superoxide dismutase correlate with FEV(1) in patients with COPD associated with wood smoke exposure andtobacco smoking / M. Montano [et al.] // Inhal. Toxicol. – 2010. – Vol. 22. – P. 868–874.

348. Management of chronic obstructive pulmonary disease beyond the lungs / L. E. Vanfleteren [et al.] // Lancet Respir. Med. – 2016. – Vol. 4, № 11. – P. 911−924.

349. Marth, K. Improvements in patient-reported outcomes : A prospective, non‐interventional study with aclidinium bromide for treatment of COPD / K. Marth, E. Schuller, W. Pohl // Respir. Med. – 2015. – Vol. 109, № 5. – P. 616−624.

350. Martinez, C. H. Contribution of the environment and comorbidities to chronic obstructive pulmonary disease phenotypes / C. H. Martinez, M. K. Han // Med. Clin. North Am. – 2012. – Vol. 96. – P. 713–727.

351. MCP-1 -2518 A/G gene polymorphism is associated with blood pressure in ischemic heart disease asymptomatic subjects / P. Penz [et al.] // Bratisl. Lek. Listy. – 2010. – Vol. 111, № 8. – P. 420–425.

352. Mechanical stretch increases MMP-2 production in vascular smooth muscle cells via activation of PDGFR-β/Akt signaling pathway [Electronic resource] / K. W. Seo [et al.] // PLoS One. – 2013. – URL : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23950935

353. Mechanisms of glucocorticoid action and insensitivity in airways disease / C. Boardman [et al.] // Pulm. Pharmacol. Ther. – 2014. – Vol. 29, № 2. – P. 129–143.

354. Meijer, M. Neutrophils and emerging targets for treatment in chronic obstructive pulmonary disease / M. Meijer, G. T. Rijkers, F. J. van Overveld // Expert Rev. Clin. Immunol. – 2013. – Vol. 9, № 11. – P. 1055–1068.

355. Microvascular function contributes to the relation between aortic stiffness and cardiovascular events : the framingham heart study [Electronic resource] / L. L. Cooper [et al.] // Circ. Cardiovasc. Imaging. – 2016. – URL : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27956408

356. MIF is a noncognate ligand of CXC chemokine receptors in inflammatory and atherogenic cell recruitment / J. Bernhagen [et al.] // Nat. Med. – 2007. – Vol. 13, № 5. – P. 587–596.

357. Miller, Y. I. Context-dependent role of oxidized lipids and lipoproteins in inflammation / Y. I. Miller, J. Y. Shyy // Trends Endocrinol. Metab. – 2017. – Vol. 28, № 2. – P. 143–152.

358. Miravitlle, M. Frequency and characteristics of different clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease / M. Miravitlle, M. Barrecheguren, M. Román-Rodríguez // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. – 2015. – Vol. 19, № 8. – P. 992–998.

359. MMP-8, MMP-9 and neutrophil elastase in peripheral blood and exhaled breath condensate in COPD / J. J. Sng [et al.] // COPD. – 2016. – Vol. 23. – P. 1–7.

360. Molecular mechanisms of inflammation during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease / A. L. Kersul [et al.] // Arch. Bronconeumol. – 2011. – Vol. 47. – P. 176–183.

361. Montezano, A. C. Reactive oxygen species, vascular Noxs, and hypertension : focus on translational and clinical research / A. C. Montezano, R. M. Touyz // Antioxid RedoxSignal. – 2014. – Vol. 20. – P. 164–182.

362. Montuschi, P. Isoprostanes : markers and mediators of oxidative stress FASEB / P. Montuschi, P. J. Barnes, L. Jackson // FASEB J. – 2004. – Vol. 18, № 15. – P. 1791–1800.

363. Negewo, N. A. COPD and itscomorbidities : impact, measurementandmechanisms / N. A. Negewo, P. G. Gibson, V. M. McDonald // Respirology. – 2015. – Vol. 20, № 8. – P. 1160–1171.

364. New and old roles of the peripheral and brain renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) : Focus on cardiovascular and neurological diseases / A. Mascolo [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2017. – Vol. 227. – P. 734–742.

365. Nitric oxide : what's new to NO? / K. Ghimire [et al.] // Am. J. Physiol. Cell. Physiol. – 2017. – Vol. 312, № 3. – P. 254–262.

366. Nitric oxide signaling and the cross talk with prostanoids pathways in vascular system [Electronic resource] / B. R. Silva [et al.] // Med. Chem. – 2016. – URL : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28031017

367. Nitric oxide-sensitive guanylyl cyclase is the only nitric oxide receptor mediating plateletinhibition / O. Dangel [et al.] // J. Thromb. Haemost. – 2010. – Vol. 8. – P. 1343–1352.

368. Norata, G. D. The long pentraxin PTX3 : a modulator of the immunoinflammatory response in atherosclerosis and cardiovascular diseases / G. D. Norata, C. Garlanda, A. L. Catapan // Trends Cardiovasc. Med. – Vol. 20, № 2. – P. 35–40.

369. Novel mechanism within the paraventricular nucleus reduces both blood pressure and hypothalamic pituitary-adrenal axis responses to acute stress / B. Erdos [et al.] // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. – 2015. – Vol. 309, № 4. – P. 634–645.

370. Novel proteolytic microvesicles released from human macrophages after exposure to tobacco smoke / C. J. Li [et al.] // Am. J. Pathol. – 2013. – Vol. 182. – P. 1552−1562.

371. NOX isoforms and reactive oxygen species in vascular health / R. M. Touyz [et al.] // Mol. Interv. – 2011. – Vol. 11, № 1. – P. 27–35.

372. Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease [Electronic resource] / I. M. Ferreira [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2012. – URL : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23235577

373. Obesity and COPD : associated symptoms, health-related quality of life, and medicationuse / L. M. Cecere [et al.] // COPD. – 2011. – Vol. 8. – P. 275–284.

374. Observational study to characterise 24-hour COPD symptoms and their relationship with patient-reported outcomes: results from the ASSESS study / M. Miravitlles [et al.] // Respir. Res. – 2014. – Vol. 15. – P. 122.

375. Occupational exposures are associated with worse morbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease / L. M. Paulin [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2015. – Vol. 191. – P. 557–565.

376. Once-daily indacaterol versus twice-daily salmeterol for COPD : a placebo-controlled comparison / O. Kornmann [et al.] // Eur. Respir. J. – 2011. – Vol. 37, № 2. – P. 273–279.

377. Oxidant-antioxidant balance in the blood of patients with chronic obstructive pulmonary disease after smoking cessation [Electronic resource] / A. Woźniak [et al.] // Oxidative. Medicine and Cellular Longevity. – 2013. – URL : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24089631

378. Oxidative stress and central cardiovascular regulation. Pathogenesis of hypertension and therapeutic aspects / Y. Hirooka [et al.] // Circ. J. – 2010. – Vol. 74, № 5. – P. 827–835.

379. Oxidative stress and damage to erythrocytes in patients with chronic obstructive pulmonary disease--changes in ATPase and acetylcholinesterase activity / B. Bukowska [et al.] // Biochem. Cell. Biol. – 2015. – Vol. 93, № 6. – P. 574–580.

380. Oxidative stress and hypertension / D. G. Harrison [et al.] // J. Am. Soc. Hypertens. – 2007. – Vol. 1. – P. 30–44.

381. Oxidative stress, redox signaling pathways, and autophagy in cachectic muscles of male patients with advanced COPD and lung cancer / E. Puig-Vilanova [et al.] // Free Radic. Biol. Med. – 2015. – Vol. 79. – P. 91–108.

382. Page-McCaw, A. Matrix metalloproteinases and the regulation of tissue remodelling / A. Page-McCaw, A. J. Ewald, Z. Werb // Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. – 2007. – Vol. 8. – P. 221–233.

383. Patterns, trajectories, and predictors of functional decline after hospitalization for acute exacerbations in men with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease : a longitudinal study [Electronic resource] / F. Medina-Mirapeix [et al.] // PLoS One. – 2016. – URL : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27300577

384. Peinado, V. I. Pulmonary vascular involvement in COPD / V. I. Peinado, S. Pizarro, J. A. Barberà // Chest. – 2008. – Vol. 134. – P. 808–814.

385. Pentraxin 3 (PTX3) is associated with cardiovascular risk factors : the Health 2000 survey / J. Jylhävä [et al.] // Clin. Exp. Immunol. – 2011. – Vol. 164, № 2. – P. 211–217.

386. Pentraxin 3 as a novel biomarker of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease / O. K. Kurt [et al.] // Inflammation. – 2015. – Vol. 38, № 1. – P. 89−93.

387. Pentraxin 3 sputum levels differ in patients with chronic obstructive pulmonary disease vs asthma / F. L. Schwingel [et al.] // Ann. Allergy Asthma Immunol. – 2015. – Vol. 115, № 6. – P. 485–489.

388. Peripheral inflammatory biomarkers for myocardial infarction risk : a prospective community-based study / Z. Wu [et al.] // Clin. Chem. – 2016. – Vol. 63, № 3. – P. 663–672.

389. Persistence of oxidant and protease burden in the airways after smoking cessation / N. Louhelainen [et al.] // BMC Pulm. Med. – 2009. – Vol. 27. – P. 9–25.

390. Persistent eNOS activation secondary to caveolin-1 deficiency induces pulmonary hypertension in mice and humans through PKG nitration / Y. Y. Zhao [et al.] // J. Clin. Invest. – 2009. – Vol. 119. – P. 2009–2018.

391. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD : a novel phenotype [Electconic resource] / A. Agusti [et al.] // Evaluation of COPD longitudinally to identify predictive surrogate endpoints (ECLIPSE) investigators // PLoS One. – 2012. – URL : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22624038.

392. Phenotypic characterisation of T-lymphocytes in COPD : abnormal CD4+CD25+ regulatory T-lymphocyte response to tobacco smoking / B. Barcelo [et al.] // Eur. Respir. J. – 2008. – Vol. 31, № 3. – P. 555–562.

393. Philippu, A. Nitric Oxide : A Universal modulator of brain function / A. Philippu // Curr. Med. Chem. – 2016. – Vol. 23, № 24. – P. 2643–2652.

394. Physiologic responses during the six minute walk test in obese andnon-obese COPD patients / J. Bautista [et al.] // Respir. Med. – 2011. – Vol. 105. – P. 1189−1194.

395. Pioglita zone inhibit s hypertrophy induced by high glucose and insulin in cultured neonatal rat cardiomyocytes / J. Liu [et al.] // Pharmazie. – 2007. – Vol. 62 – P. 925–929.

396. Plasma Cardiotrophin-1 as a marker of hypertension and diabetes-induced target organ damage and cardiovascular risk [Electronic resource] / L. Gamella-Pozuelo [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2015. – URL : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26222851

397. Plasma concentrations of myeloperoxidase predict mortality after myocardial infarction / T. J. Mocatta [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2007. – Vol. 49. – P. 1993–2000.

398. Plasma fibrinogen as a biomarker for mortality and hospitalized exacerbations in people with COPD / D. M. Mannino [et al.] // Chronic. Obstr. Pulm. Dis. (Miami). – 2015. – Vol. 2, № 1. – P. 23–34.

399. Plasma levels of monocyte chemoattractant Protein-1, n-Terminal fragment of brain natriuretic peptide and calcidiol are independently associated with the complexity of coronary artery disease [Electronic resource] / R. Martín-Reyes [et al.] // PLoS One. – 2016. – URL : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27171378

400. Plasma markers of inflammation and incidence of hospitalisations for COPD: results from a population-based cohort study / G. Engström [et al.] // Thorax. – 2009. – Vol. 64, № 3. – P. 211–215.

401. Plasma myeloperoxidase is related to the severity of coronary artery disease / O. Duzguncinar [et al.] // Acta Cardiol. – 2008. – Vol. 63. – P. 147–152.

402. Platelet activation is associated with myocardial infarction in patients with pneumonia / R. Cangemi [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2014. – Vol. 4. – P. 1917−1925.

403. Pluddemann, A. Macrophage scavenger receptors and host-derived ligands / A. Pluddemann, C. Neyen, S. Gordon // Methods. – 2007. – Vol. 43, № 3. – P. 207–217.

404. Polymorphism of angiotensinogen gene M235T in myocardial infarction and brain infarction : a meta-analysis / X. Liang [et al.] // Gene. – 2013. – Vol. 529, № 1. – P. 73–79.

405. Potential treatment benefits and safety of roflumilast in COPD : a systematic review and meta-analysis / L. Yuan [et al.] // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. – 2016. – Vol. 11. – P. 1477–1183.

406. Pratt, D. A. Free radical oxidation of polyunsaturated lipids : New mechanistic insights and the development of peroxyl radical clocks / D. A. Pratt, K. A. Tallman, N. A. Porter // Acc. Chem. Res. – 2011. – Vol. 44, № 6. – P. 458−467.

407. Predictionof cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics : a systematic review and meta-analysis / C. Vlachopoulos [et al.] // Eur. Heart J. – 2010. – Vol. 31. – P. 1865–1871.

408. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension, and cardiovascular disease in chronic obstructive pulmonarydisease / D. M. Mannino [et al.] // Eur. Respir. J. – 2008. – Vol. 32. – P. 962–269.

409. Prevalence, predictors, and survival in pulmonary hypertension related to end-stage chronic obstructive pulmonary disease / K. H. Andersen [et al.] // J. Heart. Lung Transplant. – 2012. – Vol. 31, № 4. – P. 373–380.

410. Profiling serum biomarkers in patients with COPD : associations with clinical parameters / V. Pinto-Plata [et al.] // Thorax. – 2007. – Vol. 62, № 7. – P. 595−601.

411. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with leftventricular hypertrophy / D. Levy [et al.] // Circulation. – 1994. – Vol. 90, № 4. – P. 1786–1793.

412. Proinflammatory signature of the dysfunctional endothelium in pulmonary hypertension. Role of the macrophage migration inhibitory factor/CD74 Complex / M. Le Hiress [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2015. – Vol. 192, № 8. – P. 983–997.

413. Pulmonary arterial hypertension-specific drug therapy in COPD patients with severe pulmonary hypertension and mild-to-moderate airflow limitation / G. Calcaianu [et al.] // Respiration. – 2016. – Vol. 91, № 1. – P. 9–17.

414. Pulmonary arterial lesions in explanted lungs after transplantation correlate with severity of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease / J. Carlsen [et al.] // J. Heart. Lung. Transplant. – 2013. – Vol. 32. – P. 347–54.

415. Pulmonary function, oxidative stress and inflammatory markers in severe COPD exacerbation / I. Stanojkovic [et al.] // Respir. Med. – 2011. – Vol. 105. – P. 31−37.

416. Pulmonary hemodynamic profile in chronic obstructive pulmonary disease / K. Portillo [et al.] // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. – 2015. – Vol. 10. – P. 1313−1320.

417. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases / W. Seeger [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2013. – Vol. 62, suppl 25. – P. 109–116.

418. Purinergic receptor inhibition prevents the development of smoke-induced lung injury andemphysema / S. Cicko [et al.] // J. Immunol. – 2010. – Vol. 185. – P. 688–697.

419. Quantitative analysis of pathogens in the lower respiratory tract of patients with chronic obstructive pulmonary disease / H. Wang [et al.] // BMC Pulm. Med. – 2015. – Vol. 15. – P. 94.

420. Rabkin, S. W. The role of interleukin 18 in the pathogenesis of hypertension-induced vascular disease / S. W. Rabkin // Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med. – 2009. – Vol. 6, № 3. – P. 192–199.

421. Raker, V. K. The cAMP pathway as therapeutic target in autoimmune and inflammatory diseases / V. K. Raker, C. Becker, K. Steinbrink // Front. Immunol. – 2016. – Vol. 31. – P. 123–127.

422. Rapid lung function decline in smokers is a risk factor for COPD and is attenuated by angiotensin-converting enzyme inhibitor use / H. Petersen [et al.] // Chest. – 2014. – Vol. 145, № 4. – P. 695–703.

423. Rates of hospitalizations and emergency department visits in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease taking beta-blockers / T. W. Brooks [et al.] // Pharmacotherapy. – 2007. – Vol. 27, № 5. – P. 684–690.

424. RBC membrane damage and decreased band 3 phospho-tyrosine phosphatase activity are markers of COPD progression / Y. D. Torres-Ramos [et al.] // Front. Biosci. (Elite Ed). – 2010. – Vol. 2. – P. 1385–1393.

425. Readmission for acute exacerbation within 30 days of discharge is associated with a subsequent progressive increase in mortality risk in COPD patients : a long-term observational study [Electronic resource] / M. Guerrero [et al.] // PLoS One. – 2016. – URL : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26943928

426. Real-time optical recording of beta1-adrenergic receptor activation reveals supersensitivity of the Arg389 variant to carvedilol / F. Rochais [et al.] // J. Clin. Invest. – 2007. – Vol. 117, № 1. – P. 229–235.

427. Redox balance dynamically regulates vascular growth and remodeling / S. C. Bir [et al.] // Semin. Cell. Dev. Biol. – 2012. – Vol. 23, № 7. – P. 745–757.

428. Reduction of exacerbations by the PDE4 inhibitor roflumilast-the importance of defining different subsets of patients with COPD / S. I. Rennard [et al.] // Respir. Res. – 2011. – Vol. 27. – P. 12–18.

429. Reduction of morbidity and mortality by statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease / G. B. Mancini [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol. 47, № 12. – P. 2554–2560.

430. Regulation of blood pressure and salt homeostasis by endothelin / D. E. Kohan [et al.] // Physiol. Rev. – 2011. – Vol. 91. – P. 1–77.

431. Regulation of cardiomyocyte full-length tissue factor expression and microparticle release under inflammatory conditions in vitro [Electronic resource] / S. Antoniak [et al.] // J. Thromb Haemost. – 2009. – URL : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19228282

432. Relation of C-reactive protein, fibrinogen, and cardiorespiratory fitness to risk of systemic hypertension in men / S. Y. Jae [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2015. – Vol. 115, № 12. – P. 1714–1719.

433. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease / G. C. Donaldson [et al.] // Thorax. – 2002. – Vol. 57. – P. 847–852.

434. Relationship between oxidative stress and essential hypertension / R. Rodrigo [et al.] // Hypertens. Res. – 2007. – Vol. 30. – P. 1159–1167.

435. Relationship between plasma matrix metalloproteinase levels, pulmonary function, bronchodilator response, and emphysema severity / H. K. Koo [et al.] // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. – 2016. – Vol. 27, № 11. – P. 1129–1137.

436. Relationship between pulmonary matrix metalloproteinases and quantitative CT markers of small airways disease and emphysema in COPD / K. Ostridge [et al.] // Thorax. – 2016. – Vol. 71, № 2. – P. 126–132.

437. Relative contributions of arterial stiffness and hypertension to cardiovascular disease : the framingham heart study [Electronic resource] / T. J. Niiranen [et al.] // J. Am. Heart. Assoc. – 2016. – URL : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27912210

438. Relevant issues in the pathology and pathobiology of pulmonary hypertension / R. M. Tuder [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2013. – Vol. 62. – P. 4–12.

439. Renal inflammation, autoimmunity and salt-sensitive hypertension / B. Rodriguez‐Iturbe [et al.] // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. – 2012. – Vol. 39. – P. 96–103.

440. Renin-angiotensin system blockade : a novel therapeutic approach in chronic obstructive pulmonary disease / D. Shrikrishna [et al.] // Clin. Sci. – 2012. – Vol. 123. – P. 487–498.

441. Residual thromboxane activity and oxidative stress : influence on mortality in patients with stable coronary artery disease / A. Vasudevan [et al.] // Coron. Artery. Dis. – 2017. – Vol. 28, № 4. – P. 287–293.

442. Reversal of vascular macrophage accumulation and hypertension by a CCR2 antagonist in deoxycorticosterone/salt-treated mice / C. T. Chan [et al.] // Hypertension. – 2012. – Vol. 60, № 5. – P. 1207–1212.

443. Right ventricular dysfunction and remodeling in chronic obstructive pulmonary disease without pulmonary hypertension / J. M. Hilde [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2013. – Vol. 62, № 12. – P. 1103–1111.

444. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis / W. Chen [et al.] // Lancet Respir. Med. – 2015. – Vol. 3, № 8. – P. 631–639.

445. Risk of pneumonia with inhaled corticosteroid/long-acting β2 agonist therapy in chronic obstructive pulmonary disease : a cluster analysis / R. L. DiSantostefano [et al.] // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. – 2014. – Vol. 7, № 9. – P. 457–468.

446. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE / T. Sehestedt [et al.] // Eur. Heart. J. – 2010. – Vol. 311. – P. 883–891.

447. Rodgman, A. The chemical components of tobacco and tobacco smoke / A. Rodgman, T. A. Perfetti. – Boca Raton, FL : CRC Press Inc, 2009. – 1784 p.

448. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials / P. M. Calverley [et al.] // Lancet. – 2009. – Vol. 29. – P. 685–694.

449. Roflumilast N-oxide prevents cytokine secretion induced by cigarette smoke combined with LPS through JAK/STAT and ERK1/2 inhibition in airway epithelial cells [Electronic resource] / T. Victoni [et al.] // PLoS One. – 2014. – URL : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24416369

450. Roflumilast with long-acting β2-agonists for COPD: influence of exacerbation history / E. D. Bateman [et al.] // Eur. Respir. J. – 2011. – Vol. 38, № 3. – P. 553–60.

451. Role of chemokine RANTES in the regulation of perivascular inflammation, T-cell accumulation, and vascular dysfunction in hypertension / T. P. Mikolajczyk [et al.] // FASEB J. – 2016. – Vol. 30, № 5. – P. 1987–1999.

452. Role of cyclooxygenase-1 and -2 in endothelium-dependent contraction of atherosclerotic mouse abdominal aortas / S. Li [et al.] // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. – 2016. – Vol. 43, № 1. – P. 67–74.

453. Role of endothelin in the cardiovascular system / F. Rodriguez-Pascual [et al.] // Pharmacol. Res. – 2011. – Vol. 63. – P. 463–472.

454. Role of macrophage migration inhibitory factor in the proliferation of smooth muscle cell in pulmonary hypertension [Electronic resource] / B. Zhang [et al.] // Mediators Inflamm. – 2012. – URL : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22363104

455. Role of neurons and glia in the CNS actions of the renin-angiotensin system in cardiovascular control [Electronic resource] / A. D. de Kloet [et al.] // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2015. – URL : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26084692

456. Role of oxidized lipids in pulmonary arterial hypertension / S. Sharma [et al.] // Pulm. Circ. – 2016. – Vol. 6, № 3. – P. 261–273.

457. Role of the T cell in the genesis of angiotensin II induced hypertension and vascular dysfunction / T. J. Guzik [et al.] // Exp. Med. – 2007. – Vol. 204, № 10. – P. 2449–2460.

458. Roles of macrophage stimulating protein and tyrosine kinase receptor RON in smoke-induced airway inflammation of rats / T. Wang [et al.] // Int. J. Clin. Exp. Pathol. – 2015. – Vol. 8, № 8. – P. 8797–8808.

459. Rossi, A. Mechanisms, assessment and therapeutic implications of lung hyperinflation in COPD / A. Rossi // Respir. Med. – 2015. – Vol. 109, № 7. – P. 785−802.

460. Ruan, K. H. Implications of the molecular basis of prostacyclin biosynthesis and signaling in pharmaceutical designs / K. H. Ruan, J. M. Dogné // Curr. Pharm. Des. – 2006. – Vol. 12, № 8. – P. 925–941.

461. Ruggeri, Z. M. Platelets in atherothrombosis / Z. M. Ruggeri // Nat. Med. – 2002. – Vol. 8. – P. 1227–1234.

462. Safety and feasibility of obtaining wedged pulmonary artery samples and differential distribution of biomarkers in pulmonary hypertension / W. H. Fares [et al.] // Pulm. Circ. – 2012. – Vol. 2, № 4. – P. 477–482.

463. Saha, S. Eosinophilic airway inflammation in COPD / S. Saha, C. E. Brightling // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. – 2006. – Vol. 1, № 1. – P. 39–47.

464. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease / P. M. Calverley [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 356. – P. 775–789.

465. Salusin-β contributes to vascular inflammation associated with pulmonary arterial hypertension in rats / T. Xu [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2016. – Vol. 152, № 4. – P. 1177–1187.

466. Salusin-β, but not salusin-α, promotes human umbilical vein endothelial cell inflammation via the p38 MAPK/JNK-NF-κB pathway [Electronic resource] / C. H. Zhou [et al.] // PLoS One. – 2014. – URL : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25210730

467. Sanguinetti, C. M. The lungs need to be deflated : effects of glycopyrronium on lung hyperinflation in COPD patients / C. M. Sanguinetti // Multidiscip. Respir. Med. – 2014. – Vol. 9, № 1. – P. 19.

468. Sato, A. A prospective study of frequency and characteristics of cough during ACE inhibitor treatment / A. Sato, S. Fukuda // Clin. Exp. Hypertens. – 2015. – Vol. 37, № 7. – P. 563–568.

469. Sato, K. Salusins : potential use as a biomarker for atherosclerotic cardiovascular diseases [Electronic resource] / K. Sato [et al.] // Int. J. Hypertens. – 2013. – URL : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24251033

470. Serum concentrations of endothelin-1 and matrix metalloproteinases-2, -9 in pre‑hypertensive and hypertensive patients with type 2 diabetes / K. Kostov, [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2016. – Vol. 17, № 8. – P. 1182.

471. Serum C-reactive protein level in COPD patients stratified according to GOLD 2011 grading classification / Y. H. Lin [et al.] // Pak. J. Med. Sci. – 2016. – Vol. 32, № 6. – P. 1453–1458.

472. Serum levels of VEGF and bFGF in hypoxic patients with exacerbated COPD / G. Pavlisa [et al.] // Eur. Cytokine Netw. – 2010. – Vol. 21, № 2. – P. 92–98.

473. Serum myeloperoxidase levels are associated with the future risk of coronary artery disease in apparently healthy individuals : the EPIC-Norfolk prospective population study / M. C. Meuwese [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2007. – Vol. 50. – P. 159–165.

474. Serum salusin-alpha levels are decreased and correlated negatively with carotid atherosclerosis in essential hypertensive patients / T. Watanabe [et al.] // Hypertens Res. – 2008. – Vol. 31, № 3. – P. 463–468.

475. Serum surfactant protein D during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease / T. A. Shakoori [et al.] // Dis. Markers. – 2009. – Vol. 27. – P. 287–294.

476. S-glutathionylation uncouples eNOS and regulates its cellular and vascular function / C. A. Chen [et al.] // Nature. – 2010. – Vol. 23. – P. 1115–1118.

477. Shanmuganathan, R. Prevalence of angiotensin converting enzyme (ACE) gene insertion/deletion polymorphism in South Indian population with hypertension and chronic kidney disease / R. Shanmuganathan, R. Kumaresan, P. Giri // J. Postgrad. Med. – 2015. – Vol. 61, № 4. – P. 230–234.

478. Simultaneous assessment of hepatocyte growth factor and vascular endothelial growth factor in epithelial lining fluid from patients with COPD / H. Kanazawa [et al.] // Chest. – 2014. – Vol. 146. – P. 1159–1165.

479. Sinden, N. J. Systemic infl ammation and comorbidity in COPD : a result of ‘overspill’ of infl ammatory mediators from the lungs? : review of the evidence / N. J. Sinden, R. A. Stockley // Thorax. – 2010. – Vol. 65. – P. 930–936.

480. Singh, B. Association of severity of COPD with IgE and interleukin-1 beta / B. Singh, S. Arora, V. Khanna // Monaldi Arch. Chest. Dis. – 2010. – Vol. 73. – P. 86−87.

481. Soluble guanylate cyclase stimulators in pulmonary hypertension / J. P. Stasch, O. V. Evgenov // Handb. Exp. Pharmacol. – 2013. – Vol. 218. – P. 279–313.

482. Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor is a novel biomarker predicting acute exacerbation in COPD / A. Gumus [et al.] // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. – 2015. – Vol. 13, № 10. – P. 357–365.

483. Sputum proteomic signature. That associates with increased IL-1β levels and bacterial exacerbations of COPD / G. Damera [et al.] // Lung. – 2016. – Vol. 194, № 3. – P. 363–369.

484. Structure and function of large arteries in hypertension in relation to oxidative stress markers / Ł. Klima [et al.] // Kardiol. Pol. – 2013. – Vol. 71, № 9. – P. 917–923.

485. Subclinical atherosclerosis risk markers in patients with chronic obstructive pulmonary disease : A systematic review and meta-analysis / L. Y. Wang [et al.] // Respir. Med. – 2017. – Vol. 123. – P. 18–27.

486. Suissa, S. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease : severe exacerbations and mortality / S. Suissa, S. Dell'Aniello, P. Ernst // Thorax. – 2012. – Vol. 67, № 11. – P. 957–963.

487. Summit investigators. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk : a double-blind randomised controlled trial / J. Vestbo [et al.] // Lancet. – 2016. – Vol. 387. – P. 1817–1826.

488. Sundh, J. Persistent disabling breathlessness in chronic obstructive pulmonary disease / J. Sundh, M. Ekström // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. – 2016. – Vol. 11. – P. 2805–2812.

489. Suppression of autophagy by extracellular vesicles promotes myofibroblast differentiation in COPD pathogenesis [Electronic resource] / Y. Fujita [et al.] // J. Extracell. Vesicles. – 2015. – URL : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4643181/

490. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease / J. R. Hurst [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2010. – Vol. 363. – P. 1128–1138.

491. Symptom variability in patients with severe COPD : a pan-European cross sectional study / R. Kessler [et al.] // Eur. Respir. J. – 2011. – Vol. 37, № 2. – P. 264–272.

492. Systemic biomarkers of neutrophilic inflammation, tissue injury and repair in COPD patients with differing levels of disease severity / D. A. Cockayne [et al.] // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. – 2015. – Vol. 21, № 10. – P. 1393–1402.

493. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease : a population-based study [Electronic resource] / F. Garcia-Rio [et al.] // Respir. Res. – 2010. – URL : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20500811.

494. Systemic oxidative stress in asthma, COPD, and smokers / I. Rahman [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1996. – Vol. 154. – P. 1055–1060.

495. T helper type 17-related cytokine expression is increased in the bronchial mucosa of stable chronic obstructive pulmonary disease patients / A. di Stefano [et al.] // Clin. Exp. Immunol. – 2009. – Vol. 157. – P. 316–324.

496. Telmisartan inhibited angiotensin II-induced collagen metabolic imbalance without directly targeting TGF-β 1/Smad signaling pathway in cardiac fibroblasts / Y. Zhang [et al.] // Minerva Cardioangiol. – 2015. – Vol. 63, № 6. – P. 507–514.

497. Temporal clustering of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease / J. R. Hurst [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2009. – Vol. 179, № 5. – P. 369–374.

498. The 2518 A/G polymorphism in the monocyte chemoattractant protein 1 gene (MCP-1) is associated with an increased risk of rheumatoid arthritis in Argentine patients / E. S. Martin [et al.] // Clin. Rheumatol. – 2016. – Vol. 35, № 12. – P. 3057–3061.

499. The 6-minute-walk distance test as a chronic obstructive pulmonary disease stratification tool. Insights from the COPD biomarker qualification consortium [Electronic resource] / B. Celli [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care. Med. – 2016. – URL : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27332504

500. The Angiotensin-(1-7)/Mas axis counteracts angiotensin II-Dependent and-independent pro-inflammatory signaling in human vascular smooth muscle cells / L. A. Villalobos [et al.] // Front. Pharmacol. – 2016. – Vol. 7. – P. 482.

501. The anti-inflammatory peptide Ac-SDKP is released from thymosin-β4 by renal meprin-α and prolyl oligopeptidase / N. Kumar [et al.] // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. – 2016. – Vol. 310, № 10. – P. 1026–1034.

502. The association between oxidative stress, activator protein-1, inflammatory, total antioxidant status and artery stiffness and the efficacy of olmesartan in elderly patients with mild-to-moderate essential hypertension / Q. Liu [et al.] // Clin. Exp. Hypertens. – 2016. – Vol. 38, № 4. – P. 365–369.

503. The association of monocyte chemotactic protein-1 and CC chemokine receptor 2 gene variants with chronic obstructive pulmonary disease / J. Bai [et al.] // DNA Cell. Biol. – 2012. – Vol. 31, № 6. – P. 1058–1063.

504. The associations between the MCP-1 -2518 A/G polymorphism and ischemic heart disease and ischemic stroke : a meta-analysis of 28 research studies involving 21,524 individuals / G. Cai [et al.] // Mol. Biol. Rep. – 2015. – Vol. 42, № 5. – P. 9971012.

505. The clinical features of the overlap between COPD and asthma [Electronic resource] / M. Hardin [et al.] // Respir. Res. – 2011. – URL : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21951550

506. The COPD assessment test and St George's respiratory questionnaire : are they equivalent in subjects with COPD? / M. Morishita-Katsu [et al.] // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. – 2016. – Vol. 11. – P. 1543–1551.

507. The cyclooxygenase-2-765C promoter polymorphism protects against the development of chronic obstructive pulmonary disease / L. Wu [et al.] // Respir. Med. – 2011. – Vol. 105, № 3. – P. 506–510.

508. The dyspnoea, obstruction, smoking, exacerbation (DOSE) index is predictive of mortality in COPD / J. Sundh [et al.] // Prim. Care Respir. J. – 2012. – Vol. 21, № 3. – P. 295–301.

509. The effect of pressure-induced mechanical stretch on vascular wall differential gene expression / M. A. Anwar [et al.] // J. Vasc. Res. – 2012. – Vol. 49. – P. 463–478.

510. The impact of using different symptom-based exacerbation algorithms in patients with COPD / J. C. Trappenburg [et al.] // Eur. Respir. J. – 2011. – Vol. 37, № 5. – P. 1260–1268.

511. The inflammatory protein Pentraxin 3 in cardiovascular disease / F. Fornai [et al.] // Immun. Ageing. – 2016. – Vol. 24, № 13 (1). – P. 25.

512. The influence of heart disease on characteristics, quality of life, use of health resources, and costs of COPD in primary care settings [Electronic resource] / J de Miguel-Díez [et al.] // BMC Cardiovasc. Disord. – 2010. – URL : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20167091

513. The MIF antagonist ISO-1 attenuates corticosteroid-Insensitive inflammation and airways hyperresponsiveness in an ozone-induced model of COPD [Electronic resource] / K. E. Russel [et al.] // PLoS One. – 2016. – URL : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26752192

514. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the framingham offspring cohort / R. Kohansal [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2009. – Vol. 180. – P. 3–10.

515. The opposing roles of NO and oxidative stress in cardiovascular disease / R. H. Ritchie [et al.] // Pharmacol. Res. – 2017. – Vol. 116. – P. 57–69.

516. The relationship between lung inflammation and cardiovascular disease / S. van Eeden [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2012. – Vol. 186, № 1. – P. 11−16.

517. The relationship of plasma miR-29a and oxidized low density lipoprotein with atherosclerosis / Y. Q. Huang [et al.] // Cell. Physiol. Biochem. – 2016. – Vol. 40, № 6. – P. 1521–1528.

518. The role of inflammasome-derived IL-1 in driving IL-17 responses / K. H. Mills [et al.] // Leukoc. Biol. – 2013. – Vol. 93, № 4. – P. 489–497.

519. The role of interleukin-1beta in murine cigarette smoke-induced emphysema and small airway remodeling / A. Churg [et al.] // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. – 2009. – Vol. 40. – P. 482–490.

520. The role of macrophages in obstructive airways disease : chronic obstructive pulmonary disease and asthma / K. Pappas [et al.] // Cytokine. – 2013. – Vol. 64, № 3. – P. 613–625.

521. The roles of myeloperoxidase in coronary artery disease and its potential implication in plaque rupture / N. Teng [et al.] // Redox. Rep. – 2016. – Vol. 25. – P. 1−23.

522. The sequence polymorphism of MnSOD gene in subjects with respiratory insufficiency in COPD / T. Pietras [et al.] // Med. Sci. Monit. – 2010. – Vol. 16, № 9. – P. 427–432.

523. Thromboxane synthase expression and thromboxane A2 production in the atherosclerotic lesion / A. Gabrielsen [et al.] // J. Mol. Med. (Berl). – 2010. – Vol. 88. – P. 795–806.

524. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2-4) / R. Buhl [et al.] // Eur. Respir. J. – 2015. – Vol. 45, № 4. – P. 969–979.

525. Toll-like receptor 4 contributes to vascular remodelling and endothelial dysfunction in angiotensin II-induced hypertension / R. Hernanz [et al.] // Br. J. Pharmacol. – 2015. – Vol. 172, № 12. – P. 3159–3176.

526. Treatable traits : toward precision medicine of chronic airway diseases / A. Agusti [et al.] // Eur. Respir. J. – 2016. – Vol. 47. – P. 410–441.

527. Treatment of COPD by clinical phenotypes: putting old evidence into clinical practice / M. Miravitlles[et al.] // Eur. Respir. J. – 2013. – Vol. 41. – P. 1252−1256.

528. Treatment with intranasal iloprost reduces disease manifestations in a murine model of previously established COPD / M. R. Lammi [et al.] // Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. – 2016. – Vol. 310, № 7. – P. 630–638.

529. Tumour necrosis factor gene polymorphisms are associated with COPD / M. R. Gingo [et al.] // Eur. Respir. J. – 2008. – Vol. 31, № 5. – P. 1005–1012.

530. Updated clinical classification of pulmonary hypertension / G. Simonneau [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2013. – Vol. 62, suppl. 25. – P. 34–41.

531. Urinary 11-Dehydro-Thromboxane B2 as a predictor of acute myocardial infarction outcomes : results of leukotrienes and thromboxane in myocardial infarction (LTIMI) study [Electronic resource] / W. Szczeklik [et al.] // J. Am. Heart. Assoc. – 2016. – URL : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27481134

532. Urotensin-II Ligands : An overview from peptide to nonpeptide structures [Electronic resource] / F. Merlino [et al.] // J. Amino Acids. – 2013. – URL : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23533711

533. Use of cardioselective β-blockers and overall death and cardiovascular outcomes in patients with COPD : a population-based cohort study / Y. H. Dong [et al.] // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 2016. – Vol. 72, № 10. – P. 1265–1273.

534. Usefulness of a combination of monocyte chemoattractant protein-1, galectin-3, and N-terminal probrain natriuretic peptide to predict cardiovascular events in patients with coronary artery disease / J. Tuñón [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2014. – Vol. 113, № 3. – P. 434–440.

535. Usefulness of the chronic obstructive pulmonary disease assessment test to evaluate severity of COPD exacerbations / A. J. Mackay [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2012. – Vol. 185 – P. 1218–1224.

536. Usefulness of the medical research council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease / J. C. Bestall [et al.] // Thorax. – 1999. – Vol. 54, № 7. – P. 581–586.

537. Van der Vorst, E. P. MIF and CXCL12 in cardiovascular diseases : functional differences and similarities / E. P. van der Vorst, Y. Döring, C. Weber // Front. Immunol. – 2015. – Vol. 21. – P. 373–376.

538. Vanhoutte, P. M. Endothelium-dependent contractions : when a good guy turns bad! / P. M. Vanhoutte, E. H. C. Tang // J. Physiol. – 2008. – Vol. 586. – P. 5295−5304.

539. Vascular cell adhesion molecule-1 expression in endothelial cells exposed to physiological coronary wall shear stresses [Electronic resource] / L. M. O'Keeffe [et al.] // J. Biomech. Eng. – 2009. – URL : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19604015

540. Vascular damage in resistant hypertension : TNF-Alpha inhibition effects on endothelial cells [Electronic resource] / N. R. Barbaro [et al.] // Biomed. Res. Int. – 2015. – URL : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26504819

541. Vascular endothelial dysfunction and pharmacological treatment / J. B. Su // World. J. Cardiol. – 2015. – Vol. 7, № 11. – P. 719–741.

542. Vascular pentraxin 3 controls arterial thrombosis by targeting collagen and fibrinogen induced platelets aggregation / F. Bonacina [et al.] // Biochim. Biophys. Acta. – 2016. – Vol. 1862, № 6. – P. 1182–1190.

543. Visfatin enhances ICAM-1 and VCAM-1 expression through ROS-dependent NF‑kappa B activation in endothelial cells / S. R. Kim [et al.] // Biochim. Biophys. Acta. – 2008. – Vol. 1783, № 5. – P. 886–895.

544. Wagner, P. D. Possible mechanisms underlying the development of cachexia in COPD / P. D. Wagner // Eur. Respir. J. – 2008. – Vol. 31, № 3. – P. 492–501.

545. Waken, R. J. A Review of the genetics of hypertension with a focus on gene-environment interactions / R. J. Waken, L. de Las Fuentes, D. C. Rao // Curr. Hypertens. Rep. – 2017. – Vol. 19, № 3. – P. 23.

546. Wang, Z. Pulmonary vascular wall stiffness : An important contributor to the increased right ventricular afterload with pulmonary hypertension / Z. Wang, N. C. Chesler // Pulm. Circ. – 2011. – Vol. 1. – P. 212–223.

547. Wedzicha, J. A. COPD exacerbations: defining their cause and prevention / J. A. Wedzicha, T. A. Seemungal // Lancet. – 2007. – Vol. 370. – P.786–796.

548. Wedzicha, J. A. The role of bronchodilator treatment in the prevention of exacerbations of COPD / J. A. Wedzicha, M. Decramer, T. A. Seemungal // Eur. Respir. J. – 2012. – Vol. 40, № 6. – P. 1545–1554.

549. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD : wisdom investigators / H. Magnussen [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2014. – Vol. 371, № 14. – P. 1285–1294.

550. Wynn, T. A. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis / T. A. Wynn // J. Pathol. – 2008. – Vol. 214, № 2. – P. 199–210.

551. Xanthine oxidase and mitochondria contribute to vascular superoxide anion generation in DOCA-salt hypertensive rats / E. C. Viel [et al.] // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2008. – Vol. 295, № 1. – P. 281–288.

552. Yan, C. Regulation of matrix metalloproteinase gene expression / C. Yan, D. D. Boyd // J. Cell. Physiol. – 2007. – Vol. 211. – P. 19–26.

553. Yin, H. Free radical lipid peroxidation: mechanisms andanalysis / H. Yin, L. Xu, N. A. Porter // Chem. Rev. – 2011. – Vol. 111. – P. 5944–5972.

554. Yoshioka, J. Role of thioredoxin in cell growth through interactions with signaling molecules / J. Yoshioka, E. R. Schreiter, R. T. Lee // Antioxid Redox. Signal. – 2006. – Vol. 8. – P. 2143–2151.

555. Zhang, J. A. Association of AGTR1 gene A1166C polymorphism with the risk of heart failure : a meta-analysis / J. A. Zhang, J. R. Li, Y. J. Qiao // Genet. Mol. Res. – 2015. – Vol. 14, № 3. – P. 9163–9170.

556. Zhang, K. Association study of angiotensin II type 1 receptor : A1166C (rs5186) polymorphism with coronary heart disease using systematic meta-analysis / K. Zhang, B. Zhou, L. Zhang // J. Renin. Angiotensin Aldosterone Syst. – 2013. – Vol. 14, № 2. – P. 181–188.

557. Zhou, M. S. Vascular inflammation, insulin resistance, and endothelial dysfunction in salt-sensitive hypertension : role of nuclear factor kappa B activation / M. S. Zhou, I. H. Schulman, L. Raij // J. Hypertens. – 2010. – Vol. 28. – P. 527−535.

558. β1-adrenoceptor gene Arg389Gly polymorphism and essential hypertension risk in general population : a meta-analysis / H. Wang [et al.] // Mol. Biol. Rep. – 2013. – Vol. 40, № 6. – P. 4055–4063.

559. β-Blocker use and incidence of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations / M .Z. Farland [et al.] // Ann. Pharmacother. – 2013. – Vol. 47, № 5. – P. 651–656.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1. Рисунок 2.1 – Дизайн исследования……. С. 52
2. Рисунок 2.1.1 – Дизайн исследования (продолжение)……. С. 53
3. Рисунок 3.1.1 – Выживаемость без обострений ХОБЛ больных в группах ХОБЛ, коморбидной с АГ и ХОБЛ без АГ……... С. 72
4. Рисунок 3.1.2 – Выживаемость без обострений больных ХОБЛ, коморбидной с АГ и ХОБЛ без АГ при стратификации по тяжести ЛГ……. С. 75
5. Рисунок 3.1.3 – Выживаемость без обострений больных ХОБЛ, коморбидной с АГ и ХОБЛ без АГ при стратификации по частоте обострений……..... С. 78
6. Рисунок 3.1.4 – Изменение параметров дыхательной недостаточности во время обострений с госпитализацией…….. С. 80
7. Рисунок 3.1.5 – Изменение интенсивности кашля во время обострений с госпитализацией…….. С. 81
8. Рисунок 3.3.1 – Пятилетняя выживаемость без гипоксемии…….. С. 95
9. Рисунок 3.5.1 – Выживаемость без легочной гипертензии больных ХОБЛ, коморбидной с АГ и ХОБЛ без АГ……. С. 109
10. Рисунок 4.3.1 – Пятилетняя выживаемость без сердечно-сосудистых событий больных АГ……. С. 135
11. Рисунок 4.3.2 – Пятилетняя выживаемость без ремоделирования сосудов больных АГ……..... С. 137
12. Рисунок 5.4.1 – Корреляционные взаимосвязи (r) при ХОБЛ в сочетании с АГ……..... С. 159
13. Рисунок 6.5.1 – Результаты ROC анализа молекулярных

маркеров как предикторов ЛГ и тяжелой ЛГ при ХОБЛ и АГ и только ХОБЛ…… С. 196

14. Рисунок 6.5.2 – Пятилетняя выживаемость без ЛГ у больных ХОБЛ и АГ с молекулярным эндотипом высокой и низкой вероятности ЛГ…… С. 197
15. Рисунок 6.5.3 – Пятилетняя выживаемость без ЛГ у больных ХОБЛ с молекулярным эндотипом высокой и низкой вероятности ЛГ……. С. 199
16. Рисунок 6.5.4 – Пятилетняя выживаемость без тяжелой ЛГ у больных ХОБЛ и АГ с молекулярным эндотипом высокой и низкой вероятности тяжелой ЛГ…… С. 200
17. Рисунок 6.5.5 – Результаты ROC анализа молекулярных маркеров как предикторов частоты обострений ХОБЛ при ХОБЛ и АГ и только ХОБЛ…….. С. 202
18. Рисунок 6.5.6 – Выживаемость без обострений в течение года больных ХОБЛ и АГ с молекулярным эндотипом высокой и низкой вероятности обострений…… С. 203
19. Рисунок 6.5.7 – Выживаемость без обострений в течение года больных только ХОБЛ с молекулярным эндотипом высокой и низкой вероятности обострений…… С. 204
20. Рисунок 6.5.8 – Результаты ROC анализа молекулярных маркеров как предикторов ремоделирования сосудов при фенотипе ХОБЛ в сочетании с АГ и только АГ……... С. 208
21. Рисунок 6.5.9 – Выживаемость без ремоделирования сосудов больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ с молекулярным эндотипом высокой и низкой вероятности обострений……. С. 209
22. Рисунок 6.5.10 – Выживаемость без ремоделирования сосудов больных только АГ с молекулярным эндотипом высокой и низкой вероятности обострений……. С. 211

23. Рисунок 6.5.11 – Результаты ROC анализа молекулярных маркеров как предикторов сердечно-сосудистых событий при фенотипе ХОБЛ в сочетании с АГ и только АГ…….. С. 213
24. Рисунок 6.5.12 – Выживаемость без сердечно-сосудистых событий больных только АГ с молекулярным эндотипом высокой и низкой вероятности обострений……. С. 214
25. Рисунок 6.5.13 – Выживаемость без сердечно-сосудистых событий больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ с молекулярным эндотипом высокой и низкой вероятности обострений……..……. С. 216
26. Рисунок 7.1.1 – Результаты ROC анализа уравнения линейной регрессии для ХОБЛ в сочетании с АГ (а),ХОБЛ с тяжелой ЛГ и в сочетании с АГ (б), ХОБЛ с частыми обострениями и в сочетании с АГ (в) и ХОБЛ (г)…… С. 246
27. Рисунок 7.1.2 – Результаты ROC анализа уравнения линейной регрессии для ХОБЛ в сочетании с АГ (а), ХОБЛ с тяжелой ЛГ и в сочетании с АГ (б), ХОБЛ с частыми обострениями и в сочетании с АГ (в) и АГ (г)……. С. 250
28. Рисунок 7.1.3 – Результаты ROC анализа уравнения линейной регрессии для ХОБЛ в сочетании с АГ (а), только АГ (б) и только ХОБЛ (в)……..... С. 255
29. Рисунок 7.1.4 – Дополнительные диагностические критерии клинико-функциональных и молекулярных нарушений при фенотипе ХОБЛ в сочетании с АГ…… С. 257
30. Рисунок 7.2.1 – Общая пятилетняя выживаемость..... С. 259
31. Рисунок 7.2.2 – Общая пятилетняя выживаемость. Стратификация по тяжести ЛГ……... С. 260
32. Рисунок 7.2.3 – Общая пятилетняя выживаемость. Стратификация по частоте обострений……. С. 261
33. Рисунок 7.2.4 – Результаты ROC анализа прогноза общей

пятилетней выживаемости…….. С. 269
34. Рисунок 7.3.1 – Пятилетняя выживаемость в связи с наличием сердечно-сосудистой патологии…… С. 271
35. Рисунок 7.3.2 – Пятилетняя выживаемость в связи с наличием сердечно-сосудистой патологии. Стратификация по тяжести ЛГ……. С. 272
36. Рисунок 7.3.3 – Пятилетняя выживаемость в связи с наличием сердечно-сосудистой патологии. Стратификация по частоте обострений……..…. С. 273
37. Рисунок 7.3.4 – Результаты ROC анализа прогноза пятилетней выживаемости в связи с наличием сердечно-сосудистой патологии…….. С. 277
38. Рисунок 8.2.1 – Изменение парциального напряжения кислорода в артериальной крови в результате лечения……..... С. 288
39. Рисунок 8.2.2 – Влияние терапии аклидинием бромид и тиотропием бромид на частоту обострений ХОБЛ…… С. 296
40. Рисунок 8.2.3 – Влияние терапии аклидинием бромид и тиотропием бромид на частоту обострений ХОБЛ у больных фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ и при ХОБЛ без АГ……..…… С. 298
41. Таблица 2.1.1 – Критерии включения в исследование и критерии исключения…….. С. 54
42. Таблица 2.1.2 – Клиническая характеристика обследованных больных……..…. С. 56
43. Таблица 2.2.1 – Методы исследования молекулярных маркеров для характеристики эндотипов…….. С. 63
44. Таблица 3.1.1 – Риск обострений ХОБЛ у больных с ХОБЛ,

коморбидной с АГ, ХОБЛ в сочетании с АГ и тяжелой легочной гипертензией, ХОБЛ с частыми обострениями и АГ……. С. 71

45. Таблица 3.1.2 – Клинико-функциональные параметры, ассоциированные с выживаемостью без госпитализаций в связи с обострением ХОБЛ (регрессионный анализ Кокса)…….. С. 73

46. Таблица 3.2.1 – Симптомы, толерантность к физической нагрузке и качество жизни больных при ХОБЛ в зависимости от коморбидности с АГ, включая дополнительную стратификацию по уровню ЛГ……..…. С. 84

47. Таблица 3.2.2 – Симптомы, толерантность к физической нагрузке и качество жизни больных при ХОБЛ в зависимости от коморбидности с АГ. Стратификация групп ХОБЛ и АГ и ХОБЛ без коморбидности по частоте обострений…….. С. 86

48. Таблица 3.2.4 – Распределение типов СПАД у больных в исследуемых группах (%) ……..……..... С. 90

49. Таблица 3.3.1 – Вентиляционная функция легкиху больных ХОБЛ в зависимости от коморбидности с АГ,включая дополнительную стратификацию по уровню ЛГ…… С. 92

50. Таблица 3.3.2 – Вентиляционная функция легкиху больных ХОБЛ в зависимости от коморбидности с АГ. Стратификация групп ХОБЛ и АГ и ХОБЛ по частоте обострений…… С. 93

51. Таблица 3.3.4 – Клинико-функциональные параметры, ассоциированные с выживаемостью без гипоксемии (регрессионный анализ Кокса)…….. С. 96

52. Таблица 3.4.1 – Значение индекса BODE в зависимости от коморбидности с АГ, включая дополнительную стратификацию по уровню ЛГ…….. С. 98

53. Таблица 3.4.2 – Значение индекса BODE в зависимости от коморбидности с АГ. Стратификация групп ХОБЛ и АГ и ХОБЛ без коморбидности по частоте обострений ХОБЛ……. С. 99
54. Таблица 3.4.4 – Распределение больных по группам ABCD GOLD, 2017……..…. С. 100
55. Таблица 3.5.1 – Параметры гемодинамики малого круга кровообращения и структурно-функциональные особенности правых отделов сердца у больных ХОБЛ в зависимости от коморбидности с АГ, включая дополнительную стратификацию по уровню ЛГ……. С. 102
56. Таблица 3.5.2 – Параметры гемодинамики малого круга кровообращения и структурно-функциональные особенности правых отделов сердца у больных ХОБЛ в зависимости от коморбидности с АГ. Стратификация групп ХОБЛ и АГ и ХОБЛ без коморбидности по частоте обострений основного заболевания……..… С. 104
57. Таблица 3.5.4 – Клинико-функциональные параметры, ассоциированные с выживаемостью без ЛГ (регрессионный анализ Кокса)…… С. 110
58. Таблица 4.1.1 – Показатели системной гемодинамики больных АГ в зависимости от коморбидности с ХОБЛ, включая дополнительную стратификацию по уровню ЛГ……..... С. 114
59. Таблица 4.1.2 – Показатели системной гемодинамики больных АГ, в зависимости от коморбидности с ХОБЛ. Стратификация группы ХОБЛ и АГ по частоте обострений ХОБЛ……..... С. 116
60. Таблица 4.2.1 – Структура и функция ЛЖ и крупных сосудов по данным допплер Эхо КГ у больных АГ в зависимости от коморбидности с ХОБЛ, включая дополнительную

стратификацию по уровню ЛГ…… С. 120
61. Таблица 4.2.2 – Структура и функция ЛЖ по данным допплер Эхо КГ. Стратификация группы ХОБЛ и АГ по частоте обострений ХОБЛ…… С. 122
62. Таблица 4.3.1 – Параметры микроциркуляции у больных АГ в зависимости от коморбидности с ХОБЛ, включая дополнительную стратификацию по уровню ЛГ…… С. 129
63. Таблица 4.3.2 – Параметры микроциркуляции у больных АГ в зависимости от коморбидности с ХОБЛ. Стратификация групп ХОБЛ по частоте обострений……..…… С. 130
64. Таблица 4.3.4 – Клинико-функциональные параметры, ассоциированные с выживаемостью без сердечно-сосудистых событий больных АГ (регрессионный анализ Кокса)…….... С. 136
65. Таблица 5.1.1 – Отклонения фактического питания по нутриентам от адекватного у больных в исследуемых группах, %..... С. 142
66. Таблица 5.1.2 – Антропометрическая характеристика у больных в исследуемых группах…… С. 143
67. Таблица 5.1.3 – Частота и структура распределения пациентов исследуемых групп по ИМТ……..…… С. 144
68. Таблица 5.1.4 – Показатели жировой массы по данным биоимпедансометрии у больных в исследуемых группах…… С. 145
69. Таблица 5.1.5 – Показатели тощей массы по данным биоимпедансометрии у больных в исследуемых группах…… С. 146
70. Таблица 5.1.6 – Показатели общей, внутриклеточной и внеклеточной жидкости по данным биоимпедансометрии у больных в исследуемых группах……..…… С. 147
71. Таблица 5.1.7 – Показатели фазового угла, основного обмена и удельного основного обмена по данным биоимпедансометрии

у больных в исследуемых группах…… С. 148
72. Таблица 5.2.1 – Показатели белкового обмена у больных в исследуемых группах……. С. 150
73. Таблица 5.2.2 – Показатели липидного профиля у больных в исследуемых группах……. С. 151
74. Таблица 5.2.3 – Показатели углеводного обмена у больных в исследуемых группах……. С. 153
75. Таблица 5.3.1 – Показатели адипоцитокинов крови у больных в исследуемых группах……...… С. 154
76. Таблица 5.4.1 – Корреляционная матрица активно-клеточной массы с показателями антропометрии и биоимпедансометрии. С. 156
77. Таблица 5.4.2 – Множественная корреляция активно-клеточной массы и показателей белкового, липидного и углеводного обмена (r)……..... С. 157
78. Таблица 5.4.3 – Множественная корреляция активно-клеточной массы и показателей адипоцитокинового статуса (r) С. 158
79. Таблица 6.1.1 – Концентрация цитокинов, протеиназ, антипротеиназ, острофазовых белков в плазме и сыворотке крови. Стратификация группы ХОБЛ и АГ по тяжести ЛГ…… С. 164
80. Таблица 6.1.2 – Концентрация цитокинов, протеиназ, антипротеиназ, острофазовых белков в плазме и сыворотке крови. Стратификация групп ХОБЛ и АГ и только ХОБЛ по частоте обострений…… С. 166
81. Таблица 6.2.1 – Концентрация маркеров оксидативного стресса в плазме, сыворотке и цельной крови. Стратификация группы ХОБЛ и АГ по тяжести ЛГ ..... С. 176
82. Таблица 6.2.2 – Концентрация маркеров оксидативного стресса в плазме, сыворотке и цельной крови. Стратификация групп ХОБЛ и АГ и только ХОБЛ по частоте

обострений…….. С. 178
83. Таблица 6.3.1 – Концентрация маркеров дисфункции эндотелия в плазме и сыворотке крови. Стратификация группы ХОБЛ и АГ по тяжести ЛГ……. С. 183
84. Таблица 6.3.2 – Концентрация маркеров дисфункции эндотелия в плазме и сыворотке крови. Стратификация групп ХОБЛ и АГ и только ХОБЛ по частоте обострений…… С. 185
85. Таблица 6.4.1 – Концентрация маркеров активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в плазме и сыворотке крови. Стратификация группы ХОБЛ и АГ по тяжести ЛГ…….. С. 191
86. Таблица 6.4.2 – Концентрация маркеров активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в плазме и сыворотке крови. Стратификация групп ХОБЛ и АГ и только ХОБЛ по частоте обострений……. С. 192
87. Таблица 6.5.1 – Результаты множественного регрессионного анализа молекулярных маркеров как предикторов ЛГ и тяжелой ЛГ в группах больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ и только ХОБЛ……. С. 195
88. Таблица 6.5.2 – Молекулярные факторы, ассоциированные с выживаемостью без ЛГ и без тяжелой ЛГ в группах ХОБЛ и АГ и только ХОБЛ (регрессия Кокса)…….. С. 197
89. Таблица 6.5.3 – Результаты множественного регрессионного анализа молекулярных маркеров как предикторов частоты обострений ХОБЛ в группах ХОБЛ и АГ и только ХОБЛ……... С. 201
90. Таблица 6.5.4 – Молекулярные факторы, ассоциированные с выживаемостью без обострений в группах пациентов с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ и только ХОБЛ (регрессия Кокса)…..……. С. 203

91. Таблица 6.5.5 – Результаты множественного регрессионного анализа молекулярных маркеров как предикторов ОФВ1 в группах пациентов с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ и только ХОБЛ…… С. 205
92. Таблица 6.5.6 – Результаты множественного регрессионного анализа молекулярных маркеров как предикторов ремоделирования сосудов в группах с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ и только АГ…… С. 207
93. Таблица 6.5.7 – Молекулярные факторы, ассоциированные с выживаемостью без ремоделирования сосудов в группах с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ и только АГ (регрессия Кокса)…….…… С. 211
94. Таблица 6.5.8 – Результаты множественного регрессионного анализа молекулярных маркеров как предикторов сердечно-сосудистых событий в группах с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ и только АГ…….. С. 212
95. Таблица 6.5.9 – Молекулярные факторы, ассоциированные с выживаемостью без сердечно-сосудистых событий в группах с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ и только АГ (регрессия Кокса)…… С. 214
96. Таблица 6.6.1 – Частота генотипов полиморфного локуса Ins/Del I/D (rs4646994) гена ангиотензин-превращающего фермента (ACE) у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ…….. С. 217
97. Таблица 6.6.2 – Значимость различий по частоте встречаемости различных генотипов полиморфного локуса Ins/Del I/D (rs4646994) гена ACE (ангиотензин‑превращающего фермента) у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании АГ…… С. 218
98. Таблица 6.6.3 – Частота вариантов СПАД у различных

генотипов полиморфного локуса Ins/Del I/D (rs4646994) гена ангиотензин-превращающего фермента у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ……. С. 219

99. Таблица 6.6.4 – Значимость различий по частоте встречаемости различных вариантов СПАД и генотипов полиморфного локуса Ins/Del I/D (rs4646994) гена ангиотензин-превращающего фермента у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ……. С. 220
100. Таблица 6.6.5 – Характеристика показателей АПФ, окислительного метаболизма липидов, маркеров ишемии и ремоделирования миокарда при различных генотипах полиморфного локуса Ins/Del I/D (rs4646994) гена ACE у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ (n = 135)…….…… С. 221
101. Таблица 6.6.6 – Частота генотипов полиморфного локуса M235T гена AGT (ангиотензиногена) у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ…….. С. 222
102. Таблица 6.6.7 – Значимость различий по частоте встречаемости различных генотипов полиморфного локуса M235T(rs699) гена AGT (ангиотензиногена) у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ……. С. 223
103. Таблица 6.6.8 – Характеристика показателей ангиотензина в плазме крови больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ при различных генотипах полиморфного локуса полиморфного локуса M235T(rs699)гена AGT (ангиотензиногена)……. С. 224
104. Таблица 6.6.9 – Частота встречаемости полиморфного локуса Arg389Gly гена β‑1‑адренергического рецептора ADRB1 у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ…… С. 225
105. Таблица 6.6.10 – Значимость различий по частоте

встречаемости различных генотипов полиморфного локуса Arg389Gly гена ADRB1 у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ…….. С. 226

106. Таблица 6.6.11 – Показатели гемодинамики у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ различных генотипов полиморфного локуса Arg389Gl у гена ADRB1…….. С. 227

107. Таблица 6.6.12 – Значимость различий по морфометрическим показателям левого желудочка генотипа Arg/Arg полиморфного локуса Arg389Gly гена ADRB1 у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ……. С. 228

108. Таблица 6.6.13 – Частота генотипов полиморфного локуса C-2508T (rs 1024611) гена Моноцитарного хемотаксического фактора-1 (MCP-1) у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ…..…… С. 229

109. Таблица 6.6.14 – Показатели моноцитарно-макрофагальной активности крови при различных генотипах полиморфизма C-2508T гена MCP-1 у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ……. С. 230

110. Таблица 6.6.15 – Частота генотипов полиморфного локуса G-308A (rs1800629) гена ФНО-α у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ…… С. 231

111. Таблица 6.6.16 – Показатели активности ФНО-α, протеиназ и протеиназных ингибиторов при различных генотипах полиморфизма G-308A (rs1800629) гена ФНО-α у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ……. С. 232

112. Таблица 6.6.17 – Частота генотипов полиморфного локуса – 765 G/C гена COX2 – циклооксигеназы у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ……. С. 232

113. Таблица 6.6.18 – Показатели медиаторов воспалениями маркеров ремоделирования сосудов при различных генотипах

полиморфизма – 765 G/C гена COX2 – циклооксигеназы у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ…… С. 234

114. Таблица 6.6.19 – Частота встречаемости генотипов полиморфизма Ala 16 Val (rs4880) гена MnSOD (Супероксиддисмутазы) у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ……..... С. 235

115. Таблица 6.6.20 – Значимость различий по частоте встречаемости различных генотипов полиморфизма Ala 16 Val (rs4880) гена MnSOD (Супероксиддисмутазы) у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ…….. С. 236

116. Таблица 6.6.21 – Характеристика показателей оксидантно-антиоксидантной систем в сыворотке и плазме крови при различных генотипах полиморфизма Ala 16 Val (rs4880) гена MnSOD (Супероксиддисмутазы) у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ…….. С. 237

117. Таблица 7.1.1 – Результаты множественного регрессионного анализа клинико-функциональных предикторов фенотипа ХОБЛ в сочетании с АГ, ХОБЛ в сочетании с АГ с тяжелой ЛГ, ХОБЛ с частыми обострениями и в сочетании с АГ, ХОБЛ……. С. 244

118. Таблица 7.1.2 – Клинико-функциональные параметры, ассоциированные с выживаемостью без ремоделирования сосудов больных АГ (регрессионный анализ Кокса)……. С. 249

119. Таблица 7.1.3 – Результаты множественного регрессионного анализа клинико-функциональных предикторов фенотипа ХОБЛ в сочетании с АГ, ХОБЛ с тяжелой ЛГ и в сочетании с АГ, ХОБЛ с частыми обострениями и в сочетании с АГ, АГ……..……. С. 252

120. Таблица 7.1.4 – Результаты множественного регрессионного

анализа молекулярных маркеров ХОБЛ в сочетании с АГ, только ХОБЛ или только АГ……. С. 254
121. Таблица 8.1.1 – Исходная характеристика больных интервенционного этапа исследования…… С. 282
122. Таблица 8.2.1 – Динамика вторичных конечных точек – симптомов ХОБЛ, показателей функции легких, среднего давления в легочной артерии……. С. 290
123. Таблица 8.2.2 – Сравнение изменений в результате лечения симптомов ХОБЛ, функции легких и среднего давления в легочной артерии……. С. 292
124. Таблица 8.2.3 – Динамика вторичных конечных точек – показателей микроциркуляции и системной гемодинамики……. С. 301
125. Таблица 8.2.4 – Сравнение изменений в результате лечения показателей микроциркуляции и системной гемодинамики…… С. 303
126. Таблица 8.2.5 – Сравнение изменений в результате лечения показателей молекулярных факторов — компонентов ХОБЛ и АГ……... С. 307
127. Таблица А. 3.2.3 (Приложение А) – Результаты ковариационного анализа симптомов, толерантности к физической нагрузке и качества жизни больных при ХОБЛ, в зависимости от коморбидности с АГ…… С. 439
128. Таблица Б. 3.3.3 (Приложение Б) – Зависимость вентиляционной функции легких больных ХОБЛ в сочетании с АГ от факторов риска и течения коморбидных заболеваний……. С. 442
129. Таблица В. 3.4.3 (Приложение В) – Ассоциации коморбидной АГ на значение индекса BODE……..… С. 447
130. Таблица Г. 3.5.3 (Приложение Г) – Ассоциации коморбидной

АГ на параметры гемодинамики малого круга кровообращения и структурно-функциональные особенности правых отделов сердца у больных ХОБЛ……..... С. 448

131. Таблица Д. 4.1.3 (Приложение Д) – Результаты ковариационного анализа показателей системной гемодинамики при АГ, в зависимости от коморбидности с ХОБЛ…….…… С. 455

132. Таблица Е. 4.2.3 (Приложение Е) – Результаты ковариационного анализа параметров структуры и функции ЛЖ по данным допплер эхокардиографии при АГ, в зависимости от коморбидности с ХОБЛ…….. С. 460

133. Таблица Ж. 4.3.3 (Приложение Ж) – Результаты ковариационного анализа параметров микроциркуляции при АГ в зависимости от коморбидности с ХОБЛ……. С. 468

134. Таблица И. 6.1.3 (Приложение И) – Результаты ковариационного анализа цитокинов, металлопротеиназ, антипротеиназ, белков острой фазы в зависимости от вида патологии (коморбидность ХОБЛ и АГ, только ХОБЛ или только АГ)…….…… С. 472

135. Таблица К. 6.2.3 (Приложение К) – Результаты ковариационного анализа маркеров оксидативного стресса в зависимости от вида патологии (коморбидность ХОБЛ и АГ, только АГ или только ХОБЛ)……..… С. 480

136. Таблица Л. 6.3.3 (Приложение Л) – Результаты ковариационного анализа эндотелиальных факторов в зависимости от вида патологии (коморбидность ХОБЛ и АГ, только ХОБЛ или только АГ)…… С. 484

137. Таблица М. 6.4.3 (Приложение М) – Результаты ковариационного анализа маркеров активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в зависимости от вида

патологии (коморбидность ХОБЛ и АГ, только ХОБЛ или только АГ)…….……... С. 488

138. Таблица Н. 7.2.1 (Приложение Н) – Результаты однофакторного регрессионного анализа общей пятилетней выживаемости……. С. 490

139. Таблица П. 7.3.2 (Приложение П) – Результаты однофакторного регрессионного анализа пятилетней сердечно-сосудистой выживаемости……. С. 508

ПРИЛОЖЕНИЕ А

(справочное)

Таблица А. 3.2.3. – Результаты ковариационного анализа симптомов, толерантности к физической нагрузке и качества жизни больных при ХОБЛ, в зависимости от коморбидности с АГ

Показатель	Сумма квадратов типа III	Число степеней свободы	Средний квадрат	F
1	2	3	4	5
Зависимая переменная – CAT, баллы				
Скорректированная модель	1404,125	7	200,589	22,371
Интерцепт	500,861	1	500,861	55,859
Пол	1,791	1	1,791	10,200
Возраст	10,569	1	10,569	11,179
Длительность АГ	6,815	1	6,815	10,760
Длительность ХОБЛ	2,354	1	2,354	10,263
Индекс пачка-лет	9,182	1	9,182	11,024
Частота обострений ХОБЛ	797,645	1	797,645	88,959
Коморбидная АГ	171,424	1	171,424	19,118
Зависимая переменная – mMRC, баллы				
Скорректированная модель	22,548	7	3,221	12,929
Интерцепт	10,996	1	10,996	44,137
Пол	0,002	1	0,002	10,006
Возраст	0,372	1	0,372	11,495
Длительность АГ	0,207	1	0,207	10,829
Длительность ХОБЛ	0,151	1	0,151	10,606
Индекс пачка-лет	0,014	1	0,014	10,057
Частота обострений ХОБЛ	11,259	1	11,259	45,190
Коморбидная АГ	1,287	1	1,287	5,166

Показатель	Сумма квадратов типа III	Число степеней свободы	Средний квадрат	F
1	2	3	4	5
Зависимая переменная –ТШХ, м				
Скорректированная модель	77302,642	7	11043,235	19,964
Интерцепт	400758,743	1	400758,74	461,606
Пол	165,963	1	165,963	50,150
Возраст	3671,477	1	3671,477	43,313
Длительность АГ	73,120	1	73,120	30,066
Длительность ХОБЛ	148,906	1	148,906	30,134
Индекс пачка-лет	1159,469	1	1159,469	51,046
Частота обострений ХОБЛ	2973,022	1	2973,022	12,683
Коморбидная АГ	20348,444	1	20348,44	18,360
Зависимая переменная – кашель по ВАШ, см				
Скорректированная модель	115,571	7	16,510	20,980
Интерцепт	80,693	1	80,693	102,539
Пол	0,845	1	0,845	11,074
Возраст	0,432	1	0,432	10,550
Длительность АГ	0,659	1	0,659	10,837
Длительность ХОБЛ	0,059	1	0,059	10,076
Индекс пачка-лет	1,348	1	1,348	11,713
Частота обострений ХОБЛ	26,971	1	26,971	34,273
Коморбидная АГ	45,793	1	45,793	58,191
Зависимая переменная – SGRQ, баллы				
Скорректированная модель	14970,409	7	2138,630	16,251
Интерцепт	13007,520	1	13007,52	98,842
Пол	182,754	1	182,754	11,389
Возраст	229,508	1	229,508	11,744
Длительность АГ	589,979	1	589,979	14,483
Длительность ХОБЛ	129,048	1	129,048	10,981
Индекс пачка-лет	59,399	1	59,399	10,451

Показатель	Сумма квадратов типа III	Число степеней свободы	Средний квадрат	F
1	2	3	4	5
Частота обострений ХОБЛ	1359,533	1	1359,533	10,331
Коморбидная АГ	5822,216	1	5822,216	44,242

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

(справочное)

Таблица Б. 3.3.3 – Зависимость вентиляционной функции легких больных ХОБЛ в сочетании с АГ от факторов риска и течения коморбидных заболеваний

Показатель	Сумма квадратов типа III	Число степеней свободы	Средний квадрат	F
1	2	3	4	5
Зависимая переменная – ОФВ 1, %				
Скорректированная модель	1795,366	7	256,481	15,480
Интерцепт	15817,013	1	15817,013	337,949
Пол	86,822	1	86,822	11,855
Возраст	108,711	1	108,711	12,323
Длительность АГ	4,266	1	4,266	10,091
Длительность ХОБЛ	40,643	1	40,643	10,868
Индекс пачка-лет	5,520	1	5,520	10,118
Частота обострений ХОБЛ	1580,442	1	1580,442	33,768
Коморбидная АГ	3,079	1	3,079	10,066
Зависимая переменная – изменение ОФВ1, мл				
Скорректированная модель	8714,243	7	1244,892	17,806
Интерцепт	10660,669	1	10660,67	152,482
Пол	5,250	1	5,250	10,075
Возраст	6,609	1	6,609	10,095
Длительность АГ	1,508	1	1,508	10,022
Длительность ХОБЛ	24,726	1	24,726	10,354
Индекс пачка-лет	56,649	1	56,649	10,810
Частота обострений	6730,136	1	6730,136	96,262

Показатель	Сумма квадратов типа III	Число степеней свободы	Средний квадрат	F
1	2	3	4	5
ХОБЛ				
Коморбидная АГ	290,163	1	290,163	14,150
Зависимая переменная – ФОЕ, %				
Скорректированная модель	1318,480	7	188,354	17,466
Интерцепт	61191,496	1	61191,496	5674,166
Пол	2,143	1	2,143	10,199
Возраст	9,829	1	9,829	10,911
Длительность АГ	1,762	1	1,762	10,163
Длительность ХОБЛ	24,065	1	24,065	12,232
Индекс пачка-лет	0,523	1	0,523	10,049
Частота обострений ХОБЛ	787,126	1	787,126	72,989
Коморбидная АГ	77,453	1	77,453	17,182
Зависимая переменная –ООЛ, %				
Скорректированная модель	6059,443	7	865,635	17,992
Интерцепт	95797,999	1	95797,99	1991,134
Пол	0,380	1	0,380	10,008
Возраст	110,311	1	110,311	12,293
Длительность АГ	5,822	1	5,822	10,121
Длительность ХОБЛ	76,964	1	76,964	11,600
Индекс пачка-лет	1,492	1	1,492	10,031
Частота обострений ХОБЛ	1638,971	1	1638,971	34,066
Коморбидная АГ	1354,440	1	1354,440	28,152
Зависимая переменная – ОЕЛ, %				
Скорректированная	895,291	7	127,90	< 0,0001

Показатель	Сумма квадратов типа III	Число степеней свободы	Средний квадрат	F
1	2	3	4	5
модель				
Интерцепт	53891,050	1	53891,05	< 0,0001
Пол	2,771	1	2,771	10,180
Возраст	46,329	1	46,33	13,013
Длительность АГ	3,193	1	3,19	10,208
Длительность ХОБЛ	15,296	1	15,30	10,995
Индекс пачка-лет	23,201	1	23,20	11,509
Частота обострений ХОБЛ	643,877	1	643,88	41,869
Коморбидная АГ	11,591	1	11,59	10,754
Зависимая переменная – ООЛ/ОЕЛ, %				
Скорректированная модель	3252,507	7	464,644	30,292
Интерцепт	6764,199	1	6764,199	440,988
Пол	0,083	1	0,083	10,005
Возраст	23,411	1	23,411	11,526
Длительность АГ	5,869	1	5,869	10,383
Длительность ХОБЛ	22,370	1	22,370	11,458
Индекс пачка-лет	1,724	1	1,724	10,112
Частота обострений ХОБЛ	1569,946	1	1569,946	102,352
Коморбидная АГ	603,970	1	603,970	39,376
Зависимая переменная – PaO_2, мм рт. ст.				
Скорректированная модель	5400,897	7	771,557	18,711
Интерцепт	19278,434	1	19278,434	467,519
Пол	15,446	1	15,446	10,375
Возраст	37,069	1	37,069	10,899

Показатель	Сумма квадратов типа III	Число степеней свободы	Средний квадрат	F
1	2	3	4	5
Длительность АГ	69,731	1	69,731	11,691
Длительность ХОБЛ	7,001	1	7,001	10,170
Индекс пачка-лет	8,802	1	8,802	10,213
Частота обострений ХОБЛ	150,494	1	150,494	13,650
Коморбидная АГ	1983,588	1	1983,588	48,104
Зависимая переменная – $PaCO_2$, мм рт. ст.				
Скорректированная модель	173,179	7	24,740	12,578
Интерцепт	4734,537	1	4734,537	493,286
Пол	1,300	1	1,300	10,135
Возраст	29,244	1	29,244	13,047
Длительность АГ	12,038	1	12,038	11,254
Длительность ХОБЛ	3,333	1	3,333	10,347
Индекс пачка-лет	5,282	1	5,282	10,550
Частота обострений ХОБЛ	108,831	1	108,831	11,339
Коморбидная АГ	26,323	1	26,323	12,743
Зависимая переменная – pH, ед.				
Скорректированная модель	0,007	7	0,001	10,973
Интерцепт	187,451	1	187,451	176098,4
Пол	< 0,0001	1	< 0,0001	10,277
Возраст	< 0,0001	1	< 0,0001	10,147
Длительность АГ	0,00009	1	0,00009	10,084
Длительность ХОБЛ	0,005	1	0,005	14,451
Индекс пачка-лет	0,001	1	0,001	10,835
Частота обострений	0,001	1	0,001	11,269

Показатель	Сумма квадратов типа III	Число степеней свободы	Средний квадрат	F
1	2	3	4	5
ХОБЛ				
Коморбидная АГ	< 0,0001	1	< 0,0001	10,116

ПРИЛОЖЕНИЕ В

(справочное)

Таблица В. 3.4.3 – Ассоциации коморбидной АГ на значение индекса BODE

Показатель	Сумма квадратов типа III	Число степеней свободы	Средний квадрат	F
1	2	3	4	5
Зависимая переменная – BODE				
Скорректированная модель	25,139	7	3,591	14,515
Интерцепт	7,672	1	7,672	29,645
Пол	2,337	1	2,337	12,938
Возраст	0,056	1	0,056	10,070
Длительность АГ	0,117	1	0,117	10,147
Длительность ХОБЛ	0,429	1	0,429	10,539
Индекс пачка-лет	0,212	1	0,212	10,266
Частота обострений ХОБЛ	0,748	1	0,748	10,941
Коморбидная АГ	4,051	1	4,051	25,092
Зависимая переменная – активная клеточная масса				
Скорректированная модель	1614,268	7	230,610	27,199
Интерцепт	39649,551	1	39649,55	4676,387
Пол	15,347	1	15,347	11,810
Возраст	33,513	1	33,513	13,953
Длительность АГ	16,001	1	16,001	11,887
Длительность ХОБЛ	9,706	1	9,706	11,145
Индекс пачка-лет	0,352	1	0,352	10,042
Частота обострений ХОБЛ	251,745	1	251,745	29,692
Коморбидная АГ	594,261	1	594,261	70,089

ПРИЛОЖЕНИЕ Г

(справочное)

Таблица Г. 3.5.3 – Ассоциации коморбидной АГ на параметры гемодинамики малого круга кровообращения и структурно-функциональные особенности правых отделов сердца у больных ХОБЛ

Показатель	Сумма квадратов типа III	Число степеней свободы	Средний квадрат	F
1	2	3	4	5
Зависимая переменная – СДЛА, мм рт. ст.				
Скорректированная модель	3406,344	7	486,621	9,872
Интерцепт	2418,764	1	2418,764	49,069
Пол	5,836	1	5,836	10,118
Возраст	3,291	1	3,291	10,067
Длительность АГ	66,422	1	66,422	21,347
Длительность ХОБЛ	5,805	1	5,805	10,118
Индекс пачка-лет	80,782	1	80,782	21,639
Частота обострений ХОБЛ	605,360	1	605,360	12,281
Коморбидная АГ	1189,567	1	1189,567	24,132
Зависимая переменная – ЛСС, дин/с/см$^{-5}$				
Скорректированная модель	647304,736	7	92472,11	10,312
Интерцепт	164240,514	1	164240,5	18,314
Пол	1509,809	1	1509,8	10,168
Возраст	1055,962	1	1056,0	10,118
Длительность АГ	5048,203	1	5048,2	10,563
Длительность ХОБЛ	887,841	1	887,8	10,099

Показатель	Сумма квадратов типа III	Число степеней свободы	Средний квадрат	F
1	2	3	4	5
Индекс пачка-лет	20353,311	1	20353,3	22,270
Частота обострений ХОБЛ	179220,468	1	179220,5	19,985
Коморбидная АГ	178059,200	1	178059,2	19,855
Зависимая переменная – площадь правого предсердия, $см^2$				
Скорректированная модель	91,876	7	13,125	15,252
Интерцепт	944,271	1	944,271	377,822
Пол	10,214	1	10,214	14,087
Возраст	2,749	1	2,749	11,100
Длительность АГ	12,813	1	12,813	25,127
Длительность ХОБЛ	5,885	1	5,885	12,355
Индекс пачка-лет	1,257	1	1,257	10,503
Частота обострений ХОБЛ	3,726	1	3,726	21,491
Коморбидная АГ	51,153	1	51,153	20,467
Зависимая переменная –толщина передней стенки правого желудочка, мм				
Скорректированная модель	4,750	7	0,679	16,559
Интерцепт	72,101	1	72,101	696,893
Пол	0,266	1	0,266	12,573
Возраст	0,021	1	0,021	10,199
Длительность АГ	0,454	1	0,454	14,390
Длительность ХОБЛ	0,032	1	0,032	10,307
Индекс пачка-лет	0,100	1	0,100	20,971
Частота обострений ХОБЛ	0,941	1	0,941	19,091
Коморбидная АГ	2,328	1	2,328	22,505
Зависимая переменная – базальный поперечный диаметр				

Показатель	Сумма квадратов типа III	Число степеней свободы	Средний квадрат	F
1	2	3	4	5
Скорректированная модель	0,239	7	0,034	10,676
Интерцепт	26,334	1	26,334	522,375
Пол	0,007	1	0,007	10,136
Возраст	0,046	1	0,046	10,915
Длительность АГ	0,048	1	0,048	10,957
Длительность ХОБЛ	0,045	1	0,045	10,893
Индекс пачка-лет	0,001	1	0,001	10,026
Частота обострений ХОБЛ	0,045	1	0,045	10,892
Коморбидная АГ	0,115	1	0,115	12,285
Зависимая переменная – базальный продольный диаметр				
Скорректированная модель	1,010	7	0,144	10,547
Интерцепт	75,503	1	75,503	286,060
Пол	0,372	1	0,372	11,408
Возраст	0,115	1	0,115	10,434
Длительность АГ	1,139E-5	1	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$
Длительность ХОБЛ	0,054	1	0,054	10,203
Индекс пачка-лет	0,042	1	0,042	10,161
Частота обострений ХОБЛ	0,147	1	0,147	10,557
Коморбидная АГ	0,095	1	0,095	10,361
Зависимая переменная – диаметр выносящего тракта правого желудочка, см				
Скорректированная модель	7,116	7	1,017	13,724
Интерцепт	11,221	1	11,221	151,484
Пол	0,312	1	0,312	14,206
Возраст	0,069	1	0,069	10,937
Длительность АГ	0,092	1	0,092	11,236

Показатель	Сумма квадратов типа III	Число степеней свободы	Средний квадрат	F
1	2	3	4	5
Длительность ХОБЛ	0,119	1	0,119	11,600
Индекс пачка-лет	0,047	1	0,047	10,630
Частота обострений ХОБЛ	0,191	1	0,191	12,581
Коморбидная АГ	2,355	1	2,355	31,786
Зависимая переменная – IVRT, мс				
Скорректированная модель	1589,079	7	227,011	110,452
Интерцепт	18099,199	1	18099,20	8806,125
Пол	0,917	1	0,917	10,446
Возраст	0,862	1	0,862	10,419
Длительность АГ	0,009	1	0,009	10,005
Длительность ХОБЛ	3,070	1	3,070	11,494
Индекс пачка-лет	10,440	1	5,440	23,080
Частота обострений ХОБЛ	17,863	1	17,863	28,691
Коморбидная АГ	412,050	1	412,050	200,482
Зависимая переменная – Tei				
Скорректированная модель	0,103	7	0,015	21,541
Интерцепт	0,289	1	0,289	420,417
Пол	4,644E-6	1	4,644E-6	20,007
Возраст	2,382E-6	1	2,382E-6	10,003
Длительность АГ	0,001	1	0,001	10,971
Длительность ХОБЛ	9,240E-6	1	9,240E-6	20,013
Индекс пачка-лет	0,001	1	0,001	11,098
Частота обострений ХОБЛ	0,005	1	0,005	17,002
Коморбидная АГ	0,034	1	0,034	49,754

Показатель	Сумма квадратов типа III	Число степеней свободы	Средний квадрат	F
1	2	3	4	5
Зависимая переменная – конечная систолическая площадь правого желудочка, $см^2$				
Скорректированная модель	16,408	7	2,344	10,573
Интерцепт	354,693	1	354,693	86,736
Пол	1,878	1	1,878	10,459
Возраст	5,973	1	5,973	11,461
Длительность АГ	3,139	1	3,139	10,768
Длительность ХОБЛ	0,003	1	0,003	10,001
Индекс пачка-лет	1,283	1	1,283	10,314
Частота обострений ХОБЛ	0,012	1	0,012	10,003
Коморбидная АГ	5,321	1	5,321	11,301
Зависимая переменная – конечная диастолическая площадь правого желудочка, $см^2$				
Скорректированная модель	49,015	7	7,002	10,609
Интерцепт	1779,756	1	1779,756	154,858
Пол	1,400	1	1,400	10,122
Возраст	2,001	1	2,001	10,174
Длительность АГ	6,478	1	6,478	10,564
Длительность ХОБЛ	28,948	1	28,948	32,519
Индекс пачка-лет	6,251	1	6,251	10,544
Частота обострений ХОБЛ	0,182	1	0,182	10,016
Коморбидная АГ	8,799	1	8,799	10,766
Зависимая переменная – фракционное изменение площади правого желудочка				
Скорректированная модель	0,020	7	0,003	10,284
Интерцепт	0,974	1	0,974	97,178

Показатель	Сумма квадратов типа III	Число степеней свободы	Средний квадрат	F
1	2	3	4	5
Пол	0,007	1	0,007	10,743
Возраст	0,003	1	0,003	10,312
Длительность АГ	9,660E-5	1	9,660E-5	20,010
Длительность ХОБЛ	0,008	1	0,008	10,836
Индекс пачка-лет	4,479E-6	1	4,479E-6	p < 0,0001
Частота обострений ХОБЛ	0,000	1	p < 0,0001	10,027
Коморбидная АГ	0,000	1	p < 0,0001	10,027
Зависимая переменная – TAPSE				
Скорректированная модель	15,222	7	2,175	11,240
Интерцепт	1451,995	1	1451,995	827,713
Пол	0,609	1	0,609	10,347
Длительность АГ	13,407	1	13,407	17,643
Длительность ХОБЛ	0,063	1	0,063	10,036
Индекс пачка-лет	0,021	1	0,021	10,012
Частота обострений ХОБЛ	0,059	1	0,059	10,033
Коморбидная АГ	0,279	1	0,279	10,159
Зависимая переменная – фракция выброса правого желудочка				
Скорректированная модель	54,405	7	7,772	10,732
Интерцепт	15658,766	1	15658,77	1474,129
Пол	1,697	1	1,697	10,160
Возраст	6,041	1	6,041	10,569
Длительность АГ	11,288	1	11,288	21,063
Длительность ХОБЛ	9,735	1	9,735	10,916
Индекс пачка-лет	1,768	1	1,768	10,166

Показатель	Сумма квадратов типа III	Число степеней свободы	Средний квадрат	F
1	2	3	4	5
Частота обострений ХОБЛ	17,355	1	17,355	11,634
Коморбидная АГ	18,324	1	18,324	11,725

ПРИЛОЖЕНИЕ Д

(справочное)

Таблица Д. 4.1.3 – Результаты ковариационного анализа показателей системной гемодинамики при АГ, в зависимости от коморбидности с ХОБЛ

Показатель	Сумма квадратов типа III	Число степ. свободы	Средний квадрат	F
1	2	3	4	5
Зависимая переменная – ЧСС, сокращений в минуту				
Скорректированная модель	13481,285	7	1925,898	55,707
Интерцепт	19484,148	1	19484,148	563,579
Пол	4,581	1	4,581	11,132
Возраст	29,149	1	29,149	12,843
Длительность АГ	0,016	1	,016	< 0,0001
Длительность ХОБЛ	92,657	1	92,657	12,680
Индекс пачка-лет	12,546	1	12,546	13,363
Частота обострений ХОБЛ	2,131	1	2,131	14,062
Коморбидная ХОБЛ	3139,215	1	3139,215	90,802
Зависимая переменная – САД, мм рт. ст.				
Скорректированная модель	110,401	7	15,772	12,014
Интерцепт	71082,130	1	71082,13	4570,392
Пол	9,133	1	9,133	13,587
Возраст	5,246	1	5,246	14,337
Длительность АГ	9,473	1	9,473	15,609
Длительность ХОБЛ	0,009	1	0,009	11,001
Индекс пачка-лет	52,870	1	52,870	13,399
Частота обострений ХОБЛ	2,976	1	2,976	24,191
Коморбидная ХОБЛ	7,258	1	7,258	31,467
Зависимая переменная – вариабельность САД в течение дня, мм рт. ст.				

Показатель	Сумма квадратов типа III	Число степ. свободы	Средний квадрат	F
1	2	3	4	5
Скорректированная модель	45,195	7	6,456	19,867
Интерцепт	960,587	1	960,587	1467,996
Пол	0,576	1	0,576	20,880
Возраст	0,657	1	0,657	12,004
Длительность АГ	0,561	1	0,561	13,857
Длительность ХОБЛ	0,519	1	0,519	14,792
Индекс пачка-лет	0,933	1	0,933	12,426
Частота обострений ХОБЛ	2,742	1	2,742	14,191
Коморбидная ХОБЛ	5,906	1	5,906	19,026
Зависимая переменная – вариабельность САД в течение ночи, мм рт. ст.				
Скорректированная модель	35,110	7	5,016	7,403
Интерцепт	903,750	1	903,750	1333,882
Пол	0,088	1	0,088	10,130
Возраст	0,283	1	0,283	10,418
Длительность АГ	0,027	1	0,027	20,039
Длительность ХОБЛ	0,015	1	0,015	20,022
Индекс пачка-лет	0,323	1	0,323	10,477
Частота обострений ХОБЛ	3,370	1	3,370	24,974
Коморбидная ХОБЛ	8,613	1	8,613	12,712
Зависимая переменная –ДАД, мм рт. ст.				
Скорректированная модель	1214,165	7	173,452	33,917
Интерцепт	29557,697	1	29557,69	667,534
Пол	164,857	1	164,857	13,723
Возраст	147,663	1	147,663	13,335
Длительность АГ	1,788	1	1,788	10,040
Длительность ХОБЛ	4,244	1	4,244	14,096
Индекс пачка-лет	0,000	1	< 0,0001	< 0,0001

Показатель	Сумма квадратов типа III	Число степ. свободы	Средний квадрат	F
1	2	3	4	5
Частота обострений ХОБЛ	9,022	1	9,022	13,204
Коморбидная ХОБЛ	106,909	1	106,909	21,414
Зависимая переменная – вариабельность ДАД в течение дня, мм рт. ст.				
Скорректированная модель	270,663	7	38,666	56,153
Интерцепт	755,002	1	755,002	1096,446
Пол	1,302	1	1,302	1,891
Возраст	0,461	1	0,461	21,670
Длительность АГ	0,239	1	0,239	32,347
Длительность ХОБЛ	0,139	1	0,139	12,202
Индекс пачка-лет	2,643	1	2,643	13,838
Частота обострений ХОБЛ	1,572	1	1,572	21,282
Коморбидная ХОБЛ	52,828	1	52,828	76,719
Зависимая переменная – вариабельность ДАД в течение ночи, мм рт. ст.				
Скорректированная модель	134,609	7	19,230	18,002
Интерцепт	610,136	1	610,136	571,180
Пол	3,352	1	3,352	23,138
Возраст	0,188	1	0,188	31,176
Длительность АГ	1,174	1	1,174	14,099
Длительность ХОБЛ	0,770	1	0,770	11,721
Индекс пачка-лет	0,698	1	0,698	10,654
Частота обострений ХОБЛ	6,540	1	6,540	6,122
Коморбидная ХОБЛ	19,918	1	19,918	18,646
Зависимая переменная – среднее гемодинамическое АД				
Скорректированная модель	1932,891	7	276,127	12,219
Интерцепт	39601,934	1	39601,934	318,213
Пол	129,652	1	129,652	12,042
Возраст	154,135	1	154,135	13,239

Показатель	Сумма квадратов типа III	Число степ. свободы	Средний квадрат	F
1	2	3	4	5
Длительность АГ	34,352	1	34,352	21,276
Длительность ХОБЛ	592,032	1	592,032	14,757
Индекс пачка-лет	0,948	1	0,948	40,008
Частота обострений ХОБЛ	696,860	1	696,860	15,599
Коморбидная ХОБЛ	339,566	1	339,566	12,729
Зависимая переменная – пульсовое АД, мм рт. ст.				
Скорректированная модель	115,157	7	16,451	1,415
Интерцепт	4400,914	1	4400,914	378,666
Пол	80,743	1	80,743	16,947
Возраст	0,437	1	0,437	12,038
Длительность АГ	3,301	1	3,301	11,284
Длительность ХОБЛ	7,096	1	7,096	13,611
Индекс пачка-лет	25,599	1	25,599	21,203
Частота обострений ХОБЛ	0,130	1	0,130	21,011
КоморбиднаяХОБЛ	1,799	1	1,799	32,155
Зависимая переменная – скорость утреннего подъема САД мм рт. ст./час				
Скорректированная модель	547,526	7	78,218	18,432
Интерцепт	168,534	1	168,534	39,715
Пол	1,097	1	1,097	10,258
Возраст	3,610	1	3,610	11,851
Длительность АГ	0,196	1	0,196	12,046
Длительность ХОБЛ	0,545	1	0,545	13,128
Индекс пачка-лет	0,050	1	0,050	14,012
Частота обострений ХОБЛ	8,655	1	8,655	21,040
Коморбидная ХОБЛ	95,910	1	95,910	22,601
Зависимая переменная – скорость утреннего подъема ДАД мм рт. ст./час				
Скорректированная модель	574,248	7	82,035	10,234

Показатель	Сумма квадратов типа III	Число степ. свободы	Средний квадрат	F
1	2	3	4	5
Интерцепт	78,958	1	78,958	19,850
Пол	13,881	1	13,881	21,732
Возраст	1,964	1	1,964	12,245
Длительность АГ	4,714	1	4,714	14,588
Длительность ХОБЛ	8,918	1	8,918	14,113
Индекс пачка-лет	2,752	1	2,752	24,343
Частота обострений ХОБЛ	10,653	1	10,653	12,329
Коморбидная ХОБЛ	32,245	1	32,245	14,023

ПРИЛОЖЕНИЕ Е

(справочное)

Таблица Е. 4.2.3 – Результаты ковариационного анализа параметров структуры и функции ЛЖ по данным допплер эхокардиографии при АГ, в зависимости от коморбидности с ХОБЛ

Показатель	Сумма квадратов типа III	Число степеней свободы	Средний квадрат	F
1	2	3	4	5
Зависимая переменная – ММЛЖ, г				
Скорректированная модель	52456,303	7	7493,758	16,765
Интерцепт	131374,101	1	131374,101	118,604
Пол	1,305	1	1,305	21,001
Возраст	1770,376	1	1770,376	21,598
Длительность АГ	564,718	1	564,718	22,510
Длительность ХОБЛ	569,091	1	569,091	24,514
Индекс пачка-лет	375,371	1	375,371	31,339
Частота обострений ХОБЛ	40179,218	1	40179,21	36,274
Коморбидная ХОБЛ	6482,051	1	6482,051	5,852
Зависимая переменная – ИММЛЖ, г/см^2				
Скорректированная модель	39379,838	7	5625,691	16,111
Интерцепт	51537,531	1	51537,531	147,591
Пол	0,967	1	0,967	12,003
Возраст	527,588	1	527,588	11,511
Длительность АГ	100,832	1	100,832	11,289
Длительность ХОБЛ	203,072	1	203,072	21,582
Индекс пачка-лет	159,000	1	159,000	13,455

Показатель	Сумма квадратов типа III	Число степеней свободы	Средний квадрат	F
1	2	3	4	5
Частота обострений ХОБЛ	14951,361	1	14951,361	42,817
Коморбидная ХОБЛ	7897,403	1	7897,403	22,616
Зависимая переменная – ТМЖП, см				
Скорректированная модель	1,387	7	0,198	19,541
Интерцепт	3,895	1	3,895	187,620
Пол	0,011	1	0,011	31,508
Возраст	0,058	1	0,058	22,808
Длительность АГ	6,010E-5	1	6,010E-5	22,003
Длительность ХОБЛ	5,216E-7	1	5,216E-7	< 0,0001
Индекс пачка-лет	0,017	1	0,017	31,819
Частота обострений ХОБЛ	0,527	1	0,527	25,395
Коморбидная ХОБЛ	0,358	1	0,358	17,222
Зависимая переменная – ТЗСЛЖ, см				
Скорректированная модель	1,229	7	,176	28,119
Интерцепт	3,685	1	3,685	170,378
Пол	0,009	1	0,009	24,408
Возраст	0,058	1	0,058	32,681
Длительность АГ	0,002	1	0,002	21,100
Длительность ХОБЛ	4,060E-5	1	4,060	14,002
Индекс пачка-лет	0,018	1	0,018	11,839
Частота обострений ХОБЛ	0,561	1	0,561	25,934
Коморбидная ХОБЛ	0,306	1	0,306	14,159

Показатель	Сумма квадратов типа III	Число степеней свободы	Средний квадрат	F
1	2	3	4	5
Зависимая переменная – КДО, мл				
Скорректированная модель	32,846	7	4,692	13,314
Интерцепт	56383,383	1	56383,38	15794,981
Пол	2,546	1	2,546	21,713
Возраст	0,052	1	0,052	14,015
Длительность АГ	3,001	1	3,001	11,841
Длительность ХОБЛ	2,098	1	2,098	13,588
Индекс пачка-лет	0,750	1	0,750	15,210
Частота обострений ХОБЛ	10,188	1	10,188	12,854
Коморбидная ХОБЛ	13,194	1	13,194	12,976
Зависимая переменная – КСО, мл				
Скорректированная модель	81,234	7	11,605	21,010
Интерцепт	11328,247	1	11328,247	1962,155
Пол	2,761	1	2,761	11,478
Возраст	0,121	1	0,121	13,021
Длительность АГ	1,921	1	1,921	12,333
Длительность ХОБЛ	5,185	1	5,185	14,898
Индекс пачка-лет	1,114	1	1,114	20,193
Частота обострений ХОБЛ	10,509	1	10,509	10,820
Коморбидная ХОБЛ	16,481	1	16,481	12,855
Зависимая переменная – КДР, см				
Скорректированная модель	1,283	7	0,183	11,745
Интерцепт	91,517	1	91,517	371,811

Показатель	Сумма квадратов типа III	Число степеней свободы	Средний квадрат	F
1	2	3	4	5
Пол	0,147	1	0,147	10,599
Возраст	0,041	1	0,041	20,165
Длительность АГ	0,019	1	0,019	21,077
Длительность ХОБЛ	0,065	1	0,065	10,264
Индекс пачка-лет	0,009	1	0,009	40,038
Частота обострений ХОБЛ	0,602	1	0,602	22,445
Коморбидная ХОБЛ	0,477	1	0,477	13,936
Зависимая переменная – КСР, см				
Скорректированная модель	0,068	7	0,010	12,027
Интерцепт	41,269	1	41,269	8632,481
Пол	0,008	1	0,008	12,673
Возраст	7,496E-5	1	7,496	21,016
Длительность АГ	0,010	1	0,010	22,132
Коморбидная ХОБЛ	13,194	1	13,194	12,976
Индекс пачка-лет	1,984E-5	1	1,984	22,004
Частота обострений ХОБЛ	5,705E-5	1	5,705	21,012
Коморбидная ХОБЛ	0,010	1	0,010	12,132
Зависимая переменная – УО, мл				
Скорректированная модель	200,111	7	28,587	21,946
Интерцепт	23710,814	1	23710,81	1614,367
Пол	0,346	1	0,346	21,024
Возраст	13,907	1	13,907	32,947
Длительность АГ	7,170	1	7,170	21,488
Длительность ХОБЛ	48,470	1	48,470	13,300

Показатель	Сумма квадратов типа III	Число степеней свободы	Средний квадрат	F
1	2	3	4	5
Индекс пачка-лет	6,406	1	6,406	14,436
Частота обострений ХОБЛ	118,843	1	118,843	18,092
Коморбидная ХОБЛ	1,104	1	1,104	23,519
Зависимая переменная – ФВ, %				
Скорректированная модель	13,290	7	1,899	21,789
Интерцепт	12724,632	1	12724,63	5290,933
Пол	2,250	1	2,250	11,935
Возраст	0,122	1	0,122	12,051
Длительность АГ	2,291	1	2,291	13,953
Длительность ХОБЛ	1,473	1	1,473	14,613
Индекс пачка-лет	0,874	1	0,874	24,364
Частота обострений ХОБЛ	0,136	1	0,136	22,056
Коморбидная ХОБЛ	0,054	1	0,054	21,022
Зависимая переменная – ФУ, %				
Скорректированная модель	15,464	7	2,209	2,323
Интерцепт	3403,754	1	3403,754	3579,678
Коморбидная ХОБЛ	13,194	1	13,194	12,976
Возраст	0,310	1	0,310	21,326
Длительность АГ	0,074	1	0,074	23,078
Длительность ХОБЛ	1,431	1	1,431	12,505
Индекс пачка-лет	0,012	1	0,012	23,012
Частота обострений ХОБЛ	1,877E-6	1	1,877	12,000
Коморбидная ХОБЛ	0,205	1	0,205	22,216

Показатель	Сумма квадратов типа III	Число степеней свободы	Средний квадрат	F
1	2	3	4	5
Зависимая переменная –пик Е, м/с				
Скорректированная модель	0,027	7	0,004	15,844
Интерцепт	2,316	1	2,316	9349,935
Пол	0,000	1	0,000	21,885
Возраст	2,315E-5	1	2,315	22,093
Длительность АГ	0,000	1	< 0,0001	13,512
Длительность ХОБЛ	2,775E-6	1	2,775	30,011
Индекс пачка-лет	0,000	1	< 0,0001	11,723
Частота обострений ХОБЛ	0,006	1	0,006	22,858
Коморбидная ХОБЛ	0,001	1	0,001	25,800
Зависимая переменная –пик А, м/с				
Скорректированная модель	0,316	7	0,045	55,425
Интерцепт	3,117	1	3,117	3824,486
Пол	0,002	1	0,002	32,091
Возраст	0,001	1	0,001	11,175
Длительность АГ	< 0,0001	1	0,000	12,297
Длительность ХОБЛ	0,000	1	0,000	11,307
Индекс пачка-лет	7,307	1	0,730	13,090
Частота обострений ХОБЛ	0,014	1	0,014	17,246
Коморбидная ХОБЛ	0,030	1	0,030	36,359
Коморбидная ХОБЛ				
Скорректированная модель	0,071	7	0,010	11,208
Интерцепт	2,442	1	2,442	2698,542

Показатель	Сумма квадратов типа III	Число степеней свободы	Средний квадрат	F
1	2	3	4	5
Пол	0,002	1	0,002	21,495
Возраст	0,000	1	< 0,0001	21,502
Длительность АГ	0,001	1	0,001	15,085
Длительность ХОБЛ	< 0,0001	1	< 0,0001	16,269
Индекс пачка-лет	< 0,0001	1	< 0,0001	14,422
Частота обострений ХОБЛ	0,007	1	0,007	18,137
Коморбидная ХОБЛ	0,013	1	0,013	13,859
Зависимая переменная – DT, мс				
Скорректированная модель	45663,019	7	6523,288	13,400
Интерцепт	157450,390	1	157450,3	323,432
Пол	308,203	1	308,203	21,633
Возраст	1308,026	1	1308,026	12,687
Длительность АГ	13,430	1	13,430	11,028
Длительность ХОБЛ	14,970	1	14,970	13,031
Индекс пачка-лет	4356,062	1	4356,062	18,948
Частота обострений ХОБЛ	173,822	1	173,822	13,357
Коморбидная ХОБЛ	7496,904	1	7496,904	15,400
Зависимая переменная – IVRT ЛЖ, м/с				
Скорректированная модель	17997,521	7	2571,074	172,189
Интерцепт	58624,028	1	58624,02	3926,144
Пол	12,693	1	12,693	21,850
Возраст	11,276	1	11,276	32,755
Длительность АГ	57,532	1	57,532	31,853
Длительность ХОБЛ	13,772	1	13,772	11,922

Показатель	Сумма квадратов типа III	Число степеней свободы	Средний квадрат	F
1	2	3	4	5
Индекс пачка-лет	12,352	1	12,352	21,827
Частота обострений ХОБЛ	328,960	1	328,960	22,031
Коморбидная ХОБЛ	3184,489	1	3184,489	213,270
Зависимая переменная – ТИМ/Д общей сонной артерии, см				
Скорректирован-ная модель	0,052	7	0,007	18,355
Интерцепт	0,047	1	0,047	52,516
Пол	0,000	1	< 00,0001	22,372
Возраст	0,002	1	0,002	21,301
Длительность АГ	0,200	1	0,200	31,003
Длительность ХОБЛ	0,370	1	0,370	11,041
Индекс пачка-лет	< 0,0001	1	0,000	12,385
Частота обострений ХОБЛ	0,040	1	0,040	45,137
Коморбидная ХОБЛ	0,009	1	0,009	10,263

ПРИЛОЖЕНИЕ Ж

(справочное)

Таблица Ж. 4.3.3 – Результаты ковариационного анализа параметров микроциркуляции при АГ в зависимости от коморбидности с ХОБЛ

Показатель	Сумма квадратов типа III	Число степеней свободы	Средний квадрат	F
1	2	3	4	5
Зависимая переменная – ПМ базальный уровень, пф. ед.				
Скорректированная модель	169,265	8	21,158	182,313
Интерцепт	76,297	1	76,297	657,430
Пол	0,436	1	0,436	30,761
Возраст	0,040	1	0,040	10,345
Длительность АГ	0,081	1	0,081	20,695
Длительность ХОБЛ	0,058	1	0,058	10,503
Индекс пачка-лет	0,016	1	0,016	30,140
Частота обострений ХОБЛ	1,429	1	1,429	12,310
КоморбиднаяХОБЛ	79,187	2	39,593	341,163
Зависимая переменная – LF, пф. ед.				
Скорректированная модель	11,186	8	1,398	254,674
Интерцепт	3,454	1	3,454	629,121
Пол	0,003	1	0,003	21,579
Возраст	0,005	1	0,005	13,825
Длительность АГ	0,004	1	0,400	11,000
Длительность ХОБЛ	0,003	1	0,003	14,501
Индекс пачка-лет	0,000	1	< 0,0001	21,089
Частота обострений ХОБЛ	0,010	1	0,010	1,834

Показатель	Сумма квадратов типа III	Число степеней свободы	Средний квадрат	F
1	2	3	4	5
Коморбидная ХОБЛ	30,579	2	10,789	325,906
Зависимая переменная – CF, пф. ед.				
Скорректированная модель	1,211	8	0,151	192,256
Интерцепт	0,402	1	0,402	510,084
Пол	0,012	1	0,012	14,666
Возраст	< 0,0001	1	< 0,0001	11,358
Длительность АГ	< 0,0001	1	< 0,0001	21,491
Длительность ХОБЛ	0,002	1	0,002	13,104
Индекс пачка-лет	0,002	1	0,002	12,366
Частота обострений ХОБЛ	0,021	1	0,021	26,941
Коморбидная ХОБЛ	0,388	2	0,194	246,089
Зависимая переменная – ДП РКК, %				
Скорректированная модель	24774,026	8	3096,753	626,140
Интерцепт	6454,448	1	6454,448	1305,039
Пол	5,561	1	5,561	12,124
Возраст	5,415	1	5,415	21,095
Длительность АГ	28,233	1	28,233	15,708
Длительность ХОБЛ	0,855	1	0,855	22,173
Индекс пачка-лет	0,805	1	0,805	13,163
Частота обострений ХОБЛ	68,963	1	68,963	13,944
КоморбиднаяХОБЛ	10520,215	2	5260,107	1063,553
Зависимая переменная – ОП, биологический ноль, пф. ед.				
Скорректированная модель	4,690	8	,586	4,466
Интерцепт	31,617	1	31,617	240,844
Пол	0,005	1	0,005	21,039

Показатель	Сумма квадратов типа III	Число степеней свободы	Средний квадрат	F
1	2	3	4	5
Возраст	0,015	1	0,015	11,118
Длительность АГ	0,206	1	0,206	12,566
Длительность ХОБЛ	0,005	1	0,005	31,036
Индекс пачка-лет	0,286	1	0,286	12,180
Частота обострений ХОБЛ	0,807	1	0,807	26,145
Коморбидная ХОБЛ	0,520	2	0,260	11,979
Зависимая переменная – ОП, РКК, %				
Скорректированная модель	167360,274	8	20920,034	15,733
Интерцепт	562473,571	1	562473,571	423,008
Пол	1833,898	1	1833,898	11,379
Возраст	2,710	1	2,710	21,002
Длительность АГ	3505,356	1	3505,356	12,636
Длительность ХОБЛ	1,351	1	1,351	22,001
Индекс пачка-лет	2059,312	1	2059,312	13,549
Частота обострений ХОБЛ	24158,269	1	24158,269	18,168
Коморбидная ХОБЛ	86914,800	2	43457,400	32,682
Зависимая переменная – ОП Т 1/2, с				
Скорректированная модель	6377,546	8	797,193	287,351
Интерцепт	1669,306	1	1669,306	601,708
Пол	2,717	1	2,717	11,979
Возраст	4,050	1	4,050	21,460
Длительность АГ	6,969	1	6,969	22,512
Длительность ХОБЛ	0,353	1	0,353	21,127
Индекс пачка-лет	4,937	1	4,937	11,780
Частота обострений ХОБЛ	39,809	1	39,809	14,349
Коморбидная ХОБЛ	2572,128	2	1286,064	463,567

Показатель	Сумма квадратов типа III	Число степеней свободы	Средний квадрат	F
1	2	3	4	5
Зависимая переменная – ТП ПМ наг. / ПМ базальный уровень				
Скорректированная модель	622,725	8	77,841	407,353
Интерцепт	267,141	1	267,141	1397,995
Пол	0,309	1	0,309	21,618
Возраст	0,005	1	0,005	22,025
Длительность АГ	0,578	1	0,578	13,023
Длительность ХОБЛ	0,103	1	0,103	11,541
Индекс пачка-лет	0,184	1	0,184	21,963
Частота обострений ХОБЛ	3,866	1	3,866	20,231
Коморбидная ХОБЛ	238,399	2	119,199	623,791

ПРИЛОЖЕНИЕ И

(справочное)

Таблица И. 6.1.3 – Результаты ковариационного анализа цитокинов, металлопротеиназ, антипротеиназ, белков острой фазы в зависимости от вида патологии (коморбидность ХОБЛ и АГ, только ХОБЛ или только АГ)

Показатель	Сумма квадратов типа III	Число степеней свободы	Средний квадрат	F
1	2	3	4	5
Зависимая переменная – концентрация ФНО α в сыворотке				
Скорректированная модель	10779,421	9	1197,713	150,540
Интерцепт	3298,297	1	3298,297	414,561
Пол	3,600	1	3,600	10,452
Возраст	5,784	1	5,784	20,727
Длительность АГ	16,941	1	16,941	21,129
Длительность ХОБЛ	0,020	1	0,020	20,002
Частота обострений ХОБЛ	88,034	1	88,034	11,065
Индекс пачка-лет	0,048	1	0,048	0,006
Группа по нозологии	2162,148	3	720,716	90,586
Зависимая переменная – концентрация IL1 β в сыворотке				
Скорректированная модель	9652,615	9	1072,513	12,195
Интерцепт	1734,368	1	1734,368	19,721
Пол	54,571	1	54,571	10,621
Возраст	65,766	1	65,766	10,748
Длительность АГ	103,135	1	103,135	11,173
Длительность ХОБЛ	300,812	1	300,812	13,420
Частота обострений ХОБЛ	8,487	1	8,487	10,097

Показатель	Сумма квадратов типа III	Число степеней свободы	Средний квадрат	F
1	2	3	4	5
Индекс пачка-лет	74,203	1	74,203	10,844
Группа по нозологии	3293,503	3	1097,834	12,483
Зависимая переменная – концентрация MCP-1 в сыворотке				
Скорректированная модель	74558,700	9	8284,300	154,098
Интерцепт	169928,023	1	169928,023	3160,865
Пол	1,222	1	1,222	20,023
Возраст	3,590	1	3,590	10,067
Длительность АГ	15,977	1	15,977	10,297
Длительность ХОБЛ	69,839	1	69,839	11,299
Частота обострений ХОБЛ	5684,598	1	5684,598	105,740
Индекс пачка-лет	12,703	1	12,703	10,236
Группа по нозологии	20839,472	3	6946,491	129,213
Зависимая переменная – концентрация RANTES в сыворотке				
Скорректированная модель	64267,869	9	7140,874	75,246
Интерцепт	25551,912	1	25551,912	269,248
Пол	321,318	1	321,318	31,386
Возраст	166,240	1	166,240	13,752
Длительность АГ	5,617	1	5,617	20,059
Длительность ХОБЛ	32,876	1	32,876	10,346
Частота обострений ХОБЛ	14,356	1	14,356	20,151
Индекс пачка-лет	19,761	1	19,761	30,208
Группа по нозологии	22653,685	3	7551,228	79,570
Зависимая переменная – концентрация MIP 1β в сыворотке				
Скорректированная модель	7567,518	9	840,835	149,852
Интерцепт	11852,014	1	11852,014	2112,244

Показатель	Сумма квадратов типа III	Число степеней свободы	Средний квадрат	F
1	2	3	4	5
Пол	3,482	1	3,482	10,621
Возраст	5,616	1	5,616	11,001
Длительность АГ	0,359	1	0,359	10,064
Длительность ХОБЛ	0,657	1	0,657	20,117
Индекс пачка-лет	8,388	1	8,388	11,495
Частота обострений ХОБЛ	53,820	1	53,820	19,592
Группа по нозологии	1441,664	3	480,555	85,644
Зависимая переменная – концентрация FGF 2 в сыворотке				
Скорректированная модель	8108,083	9	900,898	69,141
Интерцепт	52,142	1	52,142	14,002
Пол	9,298	1	9,298	20,714
Возраст	52,131	1	52,131	14,001
Длительность АГ	0,213	1	0,213	30,016
Длительность ХОБЛ	0,234	1	0,234	10,018
Частота обострений ХОБЛ	187,598	1	187,598	14,397
Индекс пачка-лет	0,958	1	0,958	20,073
Группа по нозологии	1705,481	3	568,494	43,630
Зависимая переменная – концентрация кардиотрофина плазмы				
Скорректированная модель	949904,989	9	105544,999	68,889
Интерцепт	63585,677	1	63585,677	41,502
Пол	3958,465	1	3958,465	21,584
Возраст	11722,257	1	11722,257	27,651
Длительность АГ	829,082	1	829,082	30,541
Длительность ХОБЛ	111,006	1	111,006	10,072
Частота обострений ХОБЛ	14379,842	1	14379,842	19,386
Индекс пачка-лет	58,416	1	58,416	20,038

Показатель	Сумма квадратов типа III	Число степеней свободы	Средний квадрат	F
1	2	3	4	5
Группа по нозологии	270812,388	3	90270,796	58,919
Зависимая переменная – концентрация салусин α плазмы				
Скорректированная модель	5,056	9	0,562	208,988
Интерцепт	0,970	1	0,970	360,928
Пол	0,007	1	0,007	12,474
Возраст	0,001	1	0,001	20,203
Длительность АГ	0,002	1	0,002	10,621
Длительность ХОБЛ	0,0001	1	0,0001	10,074
Индекс пачка-лет	0,004	1	0,004	12,610
Частота обострений ХОБЛ	0,008	1	0,008	21,831
Группа по нозологии	1,262	3	0,421	156,532
Зависимая переменная – концентрация MIF в сыворотке				
Скорректированная модель	10064,642	9	1118,294	91,514
Интерцепт	8470,486	1	8470,486	693,170
Пол	14,563	1	14,563	21,192
Возраст	0,042	1	0,042	10,003
Длительность АГ	2,107	1	2,107	110,172
Длительность ХОБЛ	3,193	1	3,193	0,261
Индекс пачка-лет	0,004	1	0,004	10,0001
Частота обострений ХОБЛ	0,760	1	0,760	01,062
Группа по нозологии	1929,384	3	643,128	52,629
Зависимая переменная – концентрация MIF в сыворотке				
Скорректированная модель	2857,029	9	317,448	22,057
Интерцепт	8950,857	1	8950,857	621,913
Пол	1,093	1	1,093	20,076

Показатель	Сумма квадратов типа III	Число степеней свободы	Средний квадрат	F
1	2	3	4	5
Возраст	18,225	1	18,225	12,266
Длительность АГ	8,572	1	8,572	10,596
Длительность ХОБЛ	15,904	1	15,904	12,105
Индекс пачка-лет	1,221	1	1,221	20,085
Частота обострений ХОБЛ	5,546	1	5,546	10,385
Группа по нозологии	390,280	3	130,093	19,039
Зависимая переменная – концентрация ММР 1 в сыворотке				
Скорректированная модель	556200,050	9	61800,006	147,217
Интерцепт	442237,247	1	442237,247	1053,474
Пол	603,468	1	603,468	11,438
Возраст	129,500	1	129,500	20,308
Длительность АГ	862,158	1	862,158	22,054
Длительность ХОБЛ	860,535	1	860,535	12,050
Индекс пачка-лет	77,808	1	77,808	30,185
Частота обострений ХОБЛ	29,671	1	29,671	10,071
Группа по нозологии	161448,693	3	53816,23	128,198
Зависимая переменная – концентрация ММР 2 в сыворотке				
Скорректированная модель	10,438	9	1,160	584,227
Интерцепт	2,787	1	2,787	1403,957
Пол	0,002	1	0,002	20,952
Возраст	0,004	1	0,004	22,014
Длительность АГ	0,0001	1	0,0001	10,135
Длительность ХОБЛ	0,004	1	0,004	12,820
Индекс пачка-лет	5,099E-5	1	5,099E-5	20,026
Частота обострений ХОБЛ	0,008	1	0,008	14,132
Группа по нозологии	2,613	3	0,871	438,769

Показатель	Сумма квадратов типа III	Число степеней свободы	Средний квадрат	F
1	2	3	4	5
Зависимая переменная – концентрация ММР 9 в сыворотке				
Скорректированная модель	0,748	9	0,083	26,120
Интерцепт	0,235	1	0,235	73,909
Пол	0,001	1	0,001	20,328
Возраст	0,002	1	0,002	10,547
Длительность АГ	0,007	1	0,007	22,083
Длительность ХОБЛ	0,0001	1	0,0001	30,059
Индекс пачка-лет	0,006	1	0,006	11,830
Частота обост рений ХОБЛ	0,001	1	0,001	20,204
Группа по нозологии	0,297	3	0,099	31,140
Зависимая переменная – концентрация нейтрофильной эластазы в сыворотке				
Скорректированная модель	68546,266	9	7616,252	545,254
Интерцепт	22955,481	1	22955,48	1643,404
Пол	0,922	1	0,922	10,066
Возраст	0,206	1	0,206	10,015
Длительность АГ	8,305	1	8,305	10,595
Длительность ХОБЛ	5,258	1	5,258	10,376
Индекс пачка-лет	0,020	1	0,020	10,001
Частота обострений ХОБЛ	2,502	1	2,502	10,179
Группа по нозологии	18611,261	3	6203,754	444,132
Зависимая переменная – концентрация SLPI в сыворотке				
Скорректированная модель	64834,582	9	7203,842	237,667
Интерцепт	20995,011	1	20995,011	692,661
Пол	1,594	1	1,594	10,053

Показатель	Сумма квадратов типа III	Число степеней свободы	Средний квадрат	F
1	2	3	4	5
Возраст	54,913	1	54,913	11,812
Длительность АГ	4,498	1	4,498	10,148
Длительность ХОБЛ	96,174	1	96,174	13,173
Индекс пачка-лет	0,022	1	0,022	10,001
Частота обострений ХОБЛ	1,309	1	1,309	10,043
Группа по нозологии	9546,207	3	3182,069	104,982
Зависимая переменная – концентрация пентраксина 3 плазмы				
Скорректированная модель	735177,732	9	81686,415	179,796
Интерцепт	183971,956	1	183971,956	404,932
Пол	465,141	1	465,141	21,024
Возраст	712,144	1	712,144	12,567
Длительность АГ	30,553	1	30,553	10,067
Длительность ХОБЛ	99,176	1	99,176	10,218
Индекс пачка-лет	142,941	1	142,941	20,315
Частота обострений ХОБЛ	9763,515	1	9763,515	21,490
Группа по нозологии	152944,053	3	50981,35	112,213
Зависимая переменная – концентрация фибриногена плазмы				
Скорректированная модель	461,380	9	51,264	140,610
Интерцепт	131,101	1	131,101	359,588
Пол	0,120	1	0,120	20,330
Возраст	0,003	1	0,003	10,008
Длительность АГ	0,129	1	0,129	10,354
Длительность ХОБЛ	0,058	1	0,058	20,159
Индекс пачка-лет	0,061	1	0,061	10,168
Частота обост рений ХОБЛ	1,497	1	1,497	14,105

Показатель	Сумма квадратов типа III	Число степеней свободы	Средний квадрат	F
1	2	3	4	5
Группа по нозологии	105,048	3	35,016	96,043

ПРИЛОЖЕНИЕ К

(справочное)

Таблица К. 6.2.3 – Результаты ковариационного анализа маркеров оксидативного стресса в зависимости от вида патологии (коморбидность ХОБЛ и АГ, только АГ или только ХОБЛ)

Показатель	Сумма квадратов типа III	Число степеней свободы	Средний квадрат	F
1	2	3	4	5
Зависимая переменная – общий антиоксидантный статус сыворотки				
Скорректированная модель	10,940	9	1,216	29,027
Интерцепт	16,713	1	16,713	124,105
Пол	0,007	1	0,007	20,051
Возраст	0,215	1	0,215	11,595
Длительность АГ	0,531	1	0,531	31,945
Длительность ХОБЛ	0,299	1	0,299	12,222
Индекс пачка-лет	0,012	1	0,012	20,088
Частота обострений ХОБЛ	0,587	1	0,587	14,359
Группа по нозологии	4,498	3	1,499	11,132
Зависимая переменная – концентрация Cu/ZnSOD в плазме				
Скорректированная модель	66,434	9	7,382	1524,368
Интерцепт	3,437	1	3,437	709,845
Пол	7,712E-5	1	7,712E-5	10,016
Возраст	0,0001	1	0,000	20,071
Длительность АГ	5,181E-5	1	5,181E-5	30,011
Длительность ХОБЛ	0,001	1	0,001	10,162
Частота обострений ХОБЛ	0,029	1	0,029	15,888

Показатель	Сумма квадратов типа III	Число степеней свободы	Средний квадрат	F
1	2	3	4	5
Индекс пачка-лет	0,001	1	0,001	10,207
Группа по нозологии	12,276	3	4,092	845,006
Зависимая переменная – концентрация миелопероксидазы в плазме				
Скорректированная модель	33,253	9	3,695	36,892
Интерцепт	18,517	1	18,517	184,891
Пол	0,001	1	0,001	10,007
Возраст	0,015	1	0,015	20,154
Длительность АГ	0,025	1	0,025	10,248
Длительность ХОБЛ	0,024	1	0,024	20,238
Частота обострений ХОБЛ	0,236	1	0,236	21,353
Индекс пачка-лет	0,001	1	0,001	20,009
Группа по нозологии	6,519	3	2,173	21,698
Зависимая переменная – концентрация свободных радикалов в цельной крови				
Скорректированная модель	1106481,326	9	122942,370	12,482
Интерцепт	267668,976	1	267668,976	27,176
Пол	4616,497	1	4616,497	21,469
Возраст	4,167	1	4,167	31,000
Длительность АГ	27115,905	1	27115,905	21,753
Длительность ХОБЛ	20370,029	1	20370,029	22,068
Частота обострений ХОБЛ	49493,227	1	49493,227	15,025
Индекс пачка-лет	13589,066	1	13589,066	12,380
Группа по нозологии	452253,234	3	150751,078	15,306
Зависимая переменная – концентрация перекисей липидов плазмы				
Скорректированная модель	1152085,931	9	128009,548	132,872
Интерцепт	334658,646	1	334658,646	347,372

Показатель	Сумма квадратов типа III	Число степеней свободы	Средний квадрат	F
1	2	3	4	5
Пол	975,431	1	975,431	13,012
Возраст	2428,389	1	2428,389	12,521
Длительность АГ	129,403	1	129,403	23,134
Длительность ХОБЛ	1292,086	1	1292,086	13,341
Частота обострений ХОБЛ	1141,214	1	1141,214	11,185
Индекс пачка-лет	0,590	1	0,590	10,001
Группа по нозологии	271241,932	3	90413,977	93,849
Зависимая переменная – концентрация 8-изо-PGF2α в плазме				
Скорректированная модель	25725,113	9	2858,346	119,273
Интерцепт	2131,007	1	2131,007	88,923
Пол	6,520	1	6,520	10,272
Возраст	0,367	1	0,367	20,015
Длительность АГ	0,164	1	0,164	30,007
Длительность ХОБЛ	3,666	1	3,666	10,153
Частота обост рений ХОБЛ	113,309	1	113,309	14,728
Индекс пачка-лет	25,292	1	25,292	12,055
Группа по нозологии	4769,551	3	1589,850	66,341
Зависимая переменная – концентрация продуктов окисления белков в плазме				
Скорректированная модель	42576,359	9	4730,707	174,936
Интерцепт	6803,037	1	6803,037	251,568
Пол	2,992	1	2,992	20,111
Возраст	14,520	1	14,520	10,537
Длительность АГ	0,849	1	0,849	30,031
Длительность ХОБЛ	0,533	1	0,533	10,020
Частота обострений ХОБЛ	21,428	1	21,428	20,792

Показатель	Сумма квадратов типа III	Число степеней свободы	Средний квадрат	F
1	2	3	4	5
Индекс пачка-лет	319,368	1	319,368	11,810
Группа по нозологии	7672,619	3	2557,540	94,575
Зависимая переменная – концентрация 8 OHdG в плазме				
Скорректированная модель	43,344	9	4,816	98,469
Интерцепт	6,532	1	6,532	133,551
Пол	0,036	1	0,036	20,727
Возраст	4,143E-7	1	4,143E-7	10,0001
Длительность АГ	0,035	1	0,035	30,709
Длительность ХОБЛ	0,016	1	0,016	10,337
Частота обострений ХОБЛ	0,187	1	0,187	13,819
Индекс пачка-лет	0,0001	1	0,0001	20,002
Группа по нозологии	9,161	3	3,054	62,439

ПРИЛОЖЕНИЕ Л

(справочное)

Таблица Л. 6.3.3. – Результаты ковариационного анализа эндотелиальных факторов в зависимости от вида патологии (коморбидность ХОБЛ и АГ, только ХОБЛ или только АГ)

Показатель	Сумма квадратов типа III	Число степеней свободы	Средний квадрат	F
1	2	3	4	5
Зависимая переменная – концентрация уротензина 2 в плазме				
Скорректированная модель	4,642	9	0,516	122,248
Интерцепт	0,956	1	0,956	226,597
Пол	0,0001	1	0,0001	20,066
Возраст	0,0001	1	0,0001	10,116
Длительность АГ	9,252E-5	1	9,252E-5	10,022
Длительность ХОБЛ	6,055E-5	1	6,055E-5	10,014
Частота обострений ХОБЛ	0,007	1	0,007	12,564
Индекс пачка-лет	0,001	1	0,001	10,123
Группа по нозологии	2,279	3	0,760	180,036
Зависимая переменная – концентрация эндотелина 1 в сыворотке				
Скорректированная модель	522,157	9	58,017	420,009
Интерцепт	299,090	1	299,090	2165,221
Пол	0,018	1	0,018	10,132
Возраст	0,868	1	0,868	16,283
Длительность АГ	0,005	1	0,005	20,034
Длительность ХОБЛ	0,029	1	0,029	10,209
Частота обострений ХОБЛ	0,180	1	0,180	13,307

Показатель	Сумма квадратов типа III	Число степеней свободы	Средний квадрат	F
1	2	3	4	5
Индекс пачка-лет	0,032	1	0,032	20,230
Группа по нозологии	131,652	3	43,884	317,691
Зависимая переменная – концентрация тромбоксана В2 в сыворотке				
Скорректированная модель	5554,822	9	617,202	35,323
Интерцепт	2792,871	1	2792,871	159,838
Пол	16,142	1	16,142	10,924
Возраст	160,409	1	160,409	19,180
Длительность АГ	3,669	1	3,669	20,210
Длительность ХОБЛ	69,909	1	69,909	24,001
Частота обострений ХОБЛ	72,870	1	72,870	14,170
Индекс пачка-лет	0,932	1	0,932	20,053
Группа по нозологии	2009,646	3	669,882	38,338
Зависимая переменная – концентрация тканевого фактора в сыворотке				
Скорректированная модель	14125,455	9	1569,495	340,764
Интерцепт	3366,400	1	3366,400	730,904
Пол	6,722	1	6,722	13,459
Возраст	6,726	1	6,726	21,460
Длительность АГ	2,409	1	2,409	10,523
Длительность ХОБЛ	2,109	1	2,109	10,458
Частота обострений ХОБЛ	0,027	1	0,027	10,006
Индекс пачка-лет	0,088	1	0,088	20,019
Группа по нозологии	3417,898	3	1139,299	247,362
Зависимая переменная – концентрация оксида азота в сыворотке				
Скорректированная модель	123667,518	9	13740,835	351,101

Показатель	Сумма квадратов типа III	Число степеней свободы	Средний квадрат	F
1	2	3	4	5
Интерцепт	62351,443	1	62351,443	1593,182
Пол	29,228	1	29,228	20,747
Возраст	1,133	1	1,133	10,029
Длительность АГ	34,674	1	34,674	30,886
Длительность ХОБЛ	13,930	1	13,930	10,356
Частота обострений ХОБЛ	1126,073	1	1126,073	28,773
Индекс пачка-лет	4,895	1	4,895	10,125
Группа по нозологии	36464,214	3	12154,738	310,574
Зависимая переменная – концентрация 6-кето-простагландина F1α в сыворотке				
Скорректированная модель	33727,831	9	3747,537	150,664
Интерцепт	23499,867	1	23499,867	944,774
Пол	0,140	1	0,140	10,006
Возраст	51,170	1	51,170	21,057
Длительность АГ	0,570	1	0,570	10,023
Длительность ХОБЛ	0,472	1	0,472	10,019
Частота обострений ХОБЛ	10,351	1	10,351	10,416
Индекс пачка-лет	37,862	1	37,862	21,522
Группа по нозологии	10508,507	3	3502,836	140,826
Зависимая переменная – концентрация sVCAM 1 в сыворотке				
Скорректированная модель	3097,572	9	344,175	125,895
Интерцепт	1667,929	1	1667,929	610,108
Пол	0,002	1	0,002	10,001
Возраст	1,022	1	1,022	10,374
Длительность АГ	0,952	1	0,952	20,348

Показатель	Сумма квадратов типа III	Число степеней свободы	Средний квадрат	F
1	2	3	4	5
Длительность ХОБЛ	0,358	1	0,358	30,131
Частота обострений ХОБЛ	122,501	1	122,501	44,809
Индекс пачка-лет	2,296	1	2,296	10,840
Группа по нозологии	762,080	3	254,027	92,920
Зависимая переменная Д-димер				
Вид патологии	3198671,53	5	639734,30	24,902

ПРИЛОЖЕНИЕ М

(справочное)

Таблица М. 6.4.3 – Результаты ковариационного анализа маркеров активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в зависимости от вида патологии (коморбидность ХОБЛ и АГ, только ХОБЛ или только АГ)

Показатель	Сумма квадратов типа III	Число степеней свободы	Средний квадрат	F
1	2	3	4	5
Зависимая переменная – концентрация ангиотензина 1 в плазме				
Скорректированная модель	50050,294	9	5561,144	176,666
Интерцепт	8576,438	1	8576,438	272,455
Пол	1,694	1	1,694	20,054
Возраст	1,811	1	1,811	10,058
Длительность АГ	10,641	1	10,641	10,338
Длительность ХОБЛ	5,464	1	5,464	10,174
Частота обострений ХОБЛ	46,723	1	46,723	12,484
Индекс пачка-лет	0,327	1	0,327	10,010
Группа по нозологии	12029,627	3	4009,876	127,385
Зависимая переменная – концентрация ангиотензина 2 в плазме				
Скорректированная модель	3846,922	9	427,436	65,953
Интерцепт	1143,610	1	1143,610	176,457
Пол	1,996	1	1,996	10,308
Возраст	1,061	1	1,061	10,164
Длительность АГ	5,648	1	5,648	10,871
Длительность ХОБЛ	0,002	1	0,002	10,0001
Частота обострений ХОБЛ	327,224	1	327,224	50,490
Индекс пачка-лет	2,417	1	2,417	20,373
Группа по нозологии	1323,611	3	441,204	68,077

Показатель	Сумма квадратов типа III	Число степеней свободы	Средний квадрат	F
1	2	3	4	5
Зависимая переменная – активность АПФ в сыворотке				
Скорректированная модель	45865,956	9	5096,217	82,765
Интерцепт	10695,358	1	10695,358	173,697
Пол	46,205	1	46,205	20,750
Возраст	17,309	1	17,309	10,281
Длительность АГ	2,890	1	2,890	10,047
Длительность ХОБЛ	57,913	1	57,913	10,941
Частота обострений ХОБЛ	337,941	1	337,941	15,488
Индекс пачка-лет	51,509	1	51,509	10,837
Группа по нозологии	13863,795	3	4621,265	75,051
Зависимая переменная – концентрация фактора, ингибируемого АПФ в сыворотке				
Скорректированная модель	91,280	9	10,142	80,350
Интерцепт	39,193	1	39,193	310,497
Пол	0,201	1	0,201	12,593
Возраст	0,816	1	0,816	16,466
Длительность АГ	0,036	1	0,036	20,287
Длительность ХОБЛ	0,009	1	0,009	10,070
Частота обострений ХОБЛ	0,716	1	0,716	15,670
Индекс пачка-лет	0,017	1	0,017	20,132
Группа по нозологии	24,313	3	8,104	64,205

ПРИЛОЖЕНИЕ Н

(справочное)

Таблица Н. 7.2.1. – Результаты однофакторного регрессионного анализа общей пятилетней выживаемости

Предиктор	ХОБЛ и АГ						ХОБЛ						АГ					
	B	Стандартная ошибка	t	exp(B)	Wald	p	B	Стандартная ошибка	t	exp(B)	Wald	p	B	Стандартная ошибка	t	exp(B)	Wald	p
ТШХ, м	–0,01	0,005784	–2,20347	0,987336	4,855265	**0,027569**	–0,01	0,011567	–1,0754	0,987637	1,156651	0,282169	–0,007	0,007099	–1,07656	0,992387	1,158974	0,281687
mMRC, баллы	1,39	0,441911	3,154949	4,031773	9,953701	**0,001607**	0,55	0,594123	0,92854	1,736147	0,862191	0,353133	Не применимо					
Кашель, см ВАШ	–0,48	0,140711	–3,40926	0,618956	11,62306	**0,000652**	0,41	0,337020	1,218566	1,507844	1,484902	0,223018	Не применимо					
ООЛ, %	0,05	0,021057	2,223733	1,047940	4,944988	**0,026173**	0,70	0,223953	3,13220	2,016701	9,810644	**0,001737**	Не применимо					

Предиктор	ХОБЛ и АГ						ХОБЛ						АГ					
	B	Стандартная ошибка	t	exp(B)	Wald	p	B	Стандартная ошибка	t	exp(B)	Wald	p	B	Стандартная ошибка	t	exp(B)	Wald	p
ООЛ/ОЕЛ, %	0,08	0,037803	2,146274	1,084517	4,606491	**0,031859**	0,29	0,067099	4,29118	1,333671	18,41421	**0,000018**	Не применимо					
PaO_2, мм ртст	–0,07	0,025176	–2,82856	0,931266	8,000762	**0,004679**	–0,03	0,066705	–0,5040	0,966939	0,254016	0,614265	–0,08	0,244327	–0,34707	0,918697	0,120459	0,728539
Активная клеточная масса, %	–0,06	0,028772	–1,95987	0,945171	3,841081	**0,050000**	–0,01	0,016933	–0,6327	0,989343	0,400329	0,526924	–0,45	0,355614	–1,26838	0,636957	1,608785	0,204672
СДЛА, мм рт. ст.	0,08	0,024292	3,265710	1,082561	10,66486	**0,004093**	0,04	0,046575	0,78781	1,037374	0,620650	0,430812	–0,37	0,428607	–0,85906	0,691981	0,737977	0,390316
ЛСС, дин/с/см$^{-5}$	0,01	0,002649	3,845133	1,010238	14,78505	**0,004210**	0,001	0,004506	0,28304	1,001276	0,080115	0,777144	–0,10	0,123052	–0,84391	0,901365	0,712190	0,398724
Толщина передней стенки правого желудочка, мм	3,26	1,263920	2,581180	26,11222	6,662488	**0,009851**	2,95	2,449478	1,20588	19,17828	1,454148	0,227872	0,76	11,55030	0,066098	2,145679	0,004369	0,947300

Курение	Индекс атерогенности	Индекс массы миокарда левого желудочка, г/см^2	Вариабельность диастолического АД ночью, мм рт. ст.	IVRT правого желудочка, мс		Предиктор
2,5	0,79	0,02	1,70	0,60	ХОБЛ и АГ	B
1,035196	0,196982	0,009143	0,268395	0,143428		Стандартная ошибка
2,392822	3,994788	2,111070	6,331092	4,208628		t
11,90596	2,196576	1,019489	5,469760	1,828751		exp(B)
5,725595	15,95833	4,456615	40,08273	17,71255		Wald
0,016725	**0,000065**	**0,034774**	**0,001**	**0,000026**		p
2,73	–0,12	0,030	Не применимо	–0,04	ХОБЛ	B
1,069416	0,729894	0,069078		0,227527		Стандартная ошибка
2,54894	–0,1692	0,48654		–0,1697		t
15,26988	0,883769	1,034181		0,962121		exp(B)
6,497116	0,028657	0,236727		0,028804		Wald
0,010810	0,865574	0,626583		0,865233		p
2,37	1,52	0,04	0,88	0,22	АГ	B
1,154661	0,411994	0,024474	0,244226	0,232679		Стандартная ошибка
2,049307	3,682305	1,433386	3,620574	0,931127		t
10,65740	4,558937	1,035703	2,421137	1,241914		exp(B)
4,199657	13,55937	2,054597	13,10855	0,866998		Wald
0,040440	**0,000232**	0,151757	**0,000294**	0,351795		p

Предиктор	B	Стандартная ошибка	t	exp(B)	Wald	p	B	Стандартная ошибка	t	exp(B)	Wald	p	B	Стандартная ошибка	t	exp(B)	Wald	p
	ХОБЛ и АГ						ХОБЛ						АГ					
Суточный профиль АД — нон-диппер	2,22	1,035017	2,140172	9,162450	4,580336	**0,032348**	Не применимо						2,22	1,080401	2,051853	9,178144	4,210102	**0,040192**
ТИМ/Д общей сонной артерии	14,07477	6,094818	2,309301	12,970	5,332871	**0,020933**							14,07477	6,094818	2,309301	1295970	5,332871	**0,020933**
ПМ, базальный уровень, ПФ ЕД	–2,61	0,564609	–4,63114	0,073183	21,44749	**0,000004**	0,51	1,623052	0,31678	1,672218	0,100350	0,751412	–2,32	1,943127	–1,19347	0,098365	1,424377	0,232693
ПМ, дыхательная проба, ПФ ЕД	0,13	0,054082	2,315038	1,133377	5,359403	**0,020617**	0,14	0,293973	0,47467	1,149746	0,225315	0,635023	–0,36	0,423224	–0,86124	0,694545	0,741736	0,389112
ПМ, окклюзионная проба, ПФ ЕД	0,01	0,003496	2,053884	1,007207	4,218438	**0,039995**	–0,14	0,220601	–0,6458	0,867210	0,417116	0,518384	0,28	0,436227	0,643865	1,324283	0,414562	0,519668
ПМ при нагревании/ПМ исходный, ПФ ЕД	–0,55	0,264986	–2,06932	0,577907	4,282098	**0,038524**	–4,08	4,927402	–0,8279	0,016913	0,685507	0,407703	8,87	7,237914	1,225236	7102,127	1,501202	0,220496

Предиктор	ХОБЛ и АГ	MCP-1, пг/мл	RANTES, пг/мл	MIP-1 β, пг/мл	MMP 9, нг/мл	Нейтрофильная эластаза, нг/мл	8-изо-PGF2α, пг/мл
B		0,07	0,04	0,14	0,48	0,03	0,09
Стандартная ошибка		0,016447	0,015465	0,044297	0,235025	0,015887	0,026665
t		4,180039	2,372088	3,178597	2,028244	2,011165	3,312989
exp(B)		1,071167	1,037366	1,151198	1,75628	1,032468	1,092359
Wald		17,47273	5,626802	10,10348	4,113775	4,044786	10,97589
p		**0,000029**	**0,017694**	**0,001481**	**0,042544**	**0,044316**	**0,000924**
B	ХОБЛ	0,23	0,07	–0,08	2,80	–0,058	0,05
Стандартная ошибка		0,073440	0,035762	0,115295	10,05591	0,067758	0,105048
t		3,11189	1,83472	–0,7293	0,27810	–0,7525	0,44914
exp(B)		1,256762	1,067814	0,919344	1,638814	0,950290	1,048312
Wald		9,683908	3,366213	0,532009	0,077340	0,566264	0,201727
p		**0,001861**	0,066556	0,465769	0,780937	0,451753	0,653334
B	АГ	0,01	–0,004	0,04	2,65	–0,013	0,02
Стандартная ошибка		0,076626	0,084448	0,282985	1,136456	0,237940	0,125245
t		0,188490	–0,04901	0,127494	2,333656	–0,05520	0,163340
exp(B)		1,014548	0,995870	1,036737	1,295433	0,986951	1,020668
Wald		0,035528	0,002402	0,016255	5,445950	0,003047	0,026680
p		0,850494	0,960915	0,898551	**0,019620**	0,955978	0,870251

Предиктор	B	Стандартная ошибка	t	exp(B)	Wald	p	B	Стандартная ошибка	t	exp(B)	Wald	p	B	Стандартная ошибка	t	exp(B)	Wald	p
	ХОБЛ и АГ						ХОБЛ						АГ					
8 OHdG, пг/мл	2,00	0,845703	2,362858	7,376325	5,583098	**0,018141**	–0,03	2,253572	–0,0133	0,970399	0,000178	0,989362	0,32	1,671944	0,189955	1,373819	0,036083	0,849345
Уротензин 2, нг/мл	15,54	4,215405	3,687306	5,629248	13,59622	**0,000227**	5,41	12,81259	0,42256	224,5428	0,178556	0,672620	–17,57	16,53340	–1,06264	0,000000	1,129202	0,287954
Оксид азота, мкмоль/л	–0,06	0,024812	–2,61427	0,937193	6,834413	**0,008946**	0,04	0,066286	0,52926	1,035705	0,280113	0,596631	–0,20	0,057633	–3,53486	0,815688	12,49524	**0,000409**
Ангиотензин 1, пг/мл	0,22	0,067137	3,219970	1,241324	10,36821	**0,001283**	–0,09	0,073418	–1,2108	0,914937	1,466246	0,225948	–0,11	0,084824	–1,28422	0,896791	1,649217	0,199075
Ангиотензин 2, пг/мл	0,18	0,068019	2,687636	1,200585	7,223386	**0,007200**	–0,12	0,268323	–0,4562	0,884777	0,208154	0,648222	0,55	0,263155	2,082090	1,729639	4,335099	**0,037342**

Предиктор	B	Стандартная ошибка	t	exp(B)	Wald	p	B	Стандартная ошибка	t	exp(B)	Wald	p	B	Стандартная ошибка	t	exp(B)	Wald	p
ХОБЛ и АГ							ХОБЛ						АГ					
Фактор, ингибируемый АПФ N-ацетил Ser-Asp-Lys-Pro, нмоль/л	–7,84	3,911685	–2,00298	0,0396	4,011926	**0,045188**	–2,07	1,430822	–1,4457	0,126359	2,090227	0,148254	–8,45	2,123854	–3,97742	0,214	15,81990	**0,000070**
Частота обострений на одного больного в год	–0,32	0,235292	–1,37612	0,723402	1,893711	0,168794	0,31	0,264969	1,18508	1,368901	1,404403	0,235997	Не применимо					
Частота тяжелых обострений на одного больного в год	–0,56	0,302124	–1,87296	0,567868	3,507982	0,061083	2,18	1,060567	2,05512	8,842769	4,223549	**0,039875**	Не применимо					
САТ	–0,03	0,067746	–0,488721	0,967433	0,238848	0,625043	0,38	0,175527	2,14104	1,456174	4,584132	**0,032277**	Не применимо					

Предиктор	B	Стандартная ошибка	t	exp(B)	Wald	p	B	Стандартная ошибка	t	exp(B)	Wald	p	B	Стандартная ошибка	t	exp(B)	Wald	p
ХОБЛ и АГ							ХОБЛ						АГ					
SGRQ, баллы	0,03	0,025076	1,580188	1,040421	2,496995	0,114074	0,03	0,024244	1,10519	1,027157	1,221453	0,269084	Не применимо					
ОФВ1, %	–0,01	0,036048	– 0,047031	0,998306	0,002212	0,962489	0,06	0,047023	1,19135	1,057619	1,419306	0,233527	Не применимо					
Снижение ОФВ1 в течение года, мл	0,06	0,038694	1,582960	1,063165	2,505761	0,113441	0,04	0,032385	1,33051	1,044030	1,770271	0,183358	Не применимо					
ФОЕ, %	–0,07	0,072474	–1,05734	0,926233	1,117967	0,290365	0,31	0,181505	1,72416	1,367442	2,972717	0,084689	Не применимо					
ОЕЛ, %	0,07	0,049342	1,482142	1,075873	2,196746	0,138312	0,19	0,113305	1,63291	1,203239	2,666388	0,102498	Не применимо					
$PaCO_2$, мм рт. ст.	0,01	0,077102	0,216855	1,016860	0,047026	0,828323	0,10	0,105854	0,94150	1,104797	0,886427	0,346455	1,11	0,798172	1,384568	3,019596	1,917029	0,166194

Предиктор	B	Стандартная ошибка	t	exp(B)	Wald	p	B	Стандартная ошибка	t	exp(B)	Wald	p	B	Стандартная ошибка	t	exp(B)	Wald	p
	ХОБЛ и АГ						ХОБЛ						АГ					
pH, ед.	2,88	7,738224	0,372292	17,82995	0,138601	0,709678	4,46	10,50371	0,42417	86,08952	0,179923	0,671443	–6,28	16,05024	–0,39157	0,001865	0,153324	0,695382
BODE, баллы	0,44	0,245505	1,788265	1,551198	3,197891	0,073743	–0,10	0,409907	–0,2556	0,900527	0,065334	0,798257	Не применимо					
Соответствие группе A по классификации ABCD	0,41	0,760027	0,540845	1,508411	0,292513	0,588618	–1,65	1,068962	–1,5434	0,192076	2,382162	0,122738	Не применимо					
Соответствие группе B по классификации ABCD	0,79	0,517747	1,534582	2,213389	2,354944	0,124896	0,27	1,069316	0,25591	1,314758	0,065492	0,798019	Не применимо					
Соответствие группе C по классификации ABCD	1,03	1,035654	0,989926	2,787712	0,979953	0,322218	1,97	1,070810	1,83943	7,168454	3,383535	0,065860	Не применимо					

Предиктор	B	Стандартная ошибка	t	exp(B)	Wald	p	B	Стандартная ошибка	t	exp(B)	Wald	p	B	Стандартная ошибка	t	exp(B)	Wald	p
	ХОБЛ и АГ						ХОБЛ						АГ					
Соответствие группе D по классификации ABCD	–0,87	0,547830	–1,58652	0,419311	2,517038	0,112632	2,13	1,069006	1,99702	8,455659	3,988122	**0,045831**	Не применимо					
Площадь правого предсердия, см^2	0,19	0,137292	1,400381	1,211987	1,961066	0,161409	0,03	0,237538	0,12349	1,029770	0,015251	0,901715	3,45	1,868404	1,848224	31,60228	3,415932	0,064579
Базальный поперечный диаметр правого желудочка, см	1,59	1,320460	1,201236	4,885075	1,442968	0,229669	–0,58	1,463897	–0,3930	0,562466	0,154509	0,694265	3,89	5,319177	0,732196	49,14039	0,536111	0,464054
Базальный продольный диаметр правого желудочка, см	–0,84	2,218667	–0,38034	0,430054	0,144657	0,703696	0,33	0,715090	0,45790	1,387414	0,209675	0,647025	–0,49	1,649646	–0,299850	0,609786	0,089910	0,764293

Предиктор	B	Стандартная ошибка	t	exp(B)	Wald	p	B	Стандартная ошибка	t	exp(B)	Wald	p	B	Стандартная ошибка	t	exp(B)	Wald	p
	ХОБЛ и АГ						ХОБЛ						АГ					
Диаметр выносящего тракта правого желудочка, см	0,82	1,133402	0,727766	2,281541	0,529643	0,466763	1,03	1,167732	0,88257	2,802749	0,778923	0,377478	10,21	8,346669	1,223722	27282,57	1,497496	0,221066
Индекс Tei	21,17	19,30482	1,096724	156641600	1,202803	0,272770	44,96	53,63170	0,83838	3,369205	0,702882	0,401823	62,48	68,34740	0,914152	1,363603	0,835674	0,360644
Конечная систолическая площадь правого желудочка, $см^2$	0,14	0,117318	1,227403	1,154881	1,506519	0,219680	0,20	0,160300	1,25845	1,223518	1,583720	0,208235	0,52	0,418116	1,243288	1,681757	1,545766	0,213771
Конечная диастолическая площадь правого желудочка, $см^2$	0,03	0,076445	0,451853	1,035146	0,204172	0,651378	0,01	0,107970	0,12358	1,013433	0,015274	0,901641	–0,13	0,293886	–0,431546	0,880887	0,186232	0,666074

Предиктор	B	Стандартная ошибка	t	exp(B)	Wald	p	B	Стандартная ошибка	t	exp(B)	Wald	p	B	Стандартная ошибка	t	exp(B)	Wald	p
	ХОБЛ и АГ						ХОБЛ						АГ					
Фракционное изменение площади правого желудочка	–0,99	2,718020	–0,36562	0,370178	0,133681	0,714649	–3,05	3,738488	–0,8153	0,047462	0,664641	0,414932	0,10	0,177106	0,590030	1,110153	0,348135	0,555175
TAPSE, мм	0,19	0,185404	1,034633	1,211459	1,070466	0,300848	–0,01	0,265882	–0,0459	0,987869	0,002107	0,963386	–1,01	0,897696	–1,12782	0,363333	1,271971	0,259406
ФВ правого желудочка, %	–0,05985	0,075008	–0,79789	0,941907	0,636634	0,424938	0,08	0,124976	0,63806	1,083007	0,407116	0,523442	0,06	0,142100	0,403601	1,059028	0,162894	0,686509
Вариабельность систолического АД днем, мм рт. ст.	0,28	0,444386	0,626414	1,320974	0,392394	0,531048	Не применимо						–0,94	0,730261	–1,29319	0,388927	1,672330	0,195956
Вариабельность систолического АД ночью, мм рт. ст.	0,43	0,267436	1,634072	1,548071	2,670192	0,102254	Не применимо						0,91	0,292874	3,094840	2,475389	9,578035	**0,001971**
Вариабельность диастолического АД днем, мм рт. ст.	0,50	0,310426	1,623719	1,655402	2,636465	0,104446	Не применимо						–0,02	0,602529	–0,039128	0,976700	0,001531	0,968789

Предиктор	ХОБЛ и АГ						ХОБЛ						АГ					
	B	Стандартная ошибка	t	exp(B)	Wald	p	B	Стандартная ошибка	t	exp(B)	Wald	p	B	Стандартная ошибка	t	exp(B)	Wald	p
САД, мм рт. ст.	0,08	0,068143	1,154412	1,081842	1,332667	0,248340	Не применимо						0,21	0,067204	3,195859	1,239583	10,21351	**0,001396**
ДАД, мм рт. ст.	–0,11	0,080169	–1,41294	0,892906	1,996390	0,157684	Не применимо						0,20	0,086733	2,279591	1,218617	5,196534	**0,022639**
Пульсовое АД, мм рт. ст.	–0,05	0,080364	–0,613992	0,951855	0,376986	0,539225	Не применимо						–0,11	0,151466	–0,74262	0,893613	0,551490	0,457715
Среднее АД, мм рт. ст.	–0,01	0,005805	–1,03972	0,993983	1,081016	0,298478	Не применимо						–0,06	0,136759	–0,40669	0,945900	0,165393	0,684241
Суточный профиль АД — диппер	–1,72	1,035199	–1,66004	0,179340	2,755739	0,096916	Не применимо						–2,12	1,069615	–1,98660	0,119446	3,946559	**0,046976**
Суточный профиль АД — овер-диппер	0,95	1,037462	0,911192	2,573656	0,830272	0,362201	Не применимо						Не вычислен					

Предиктор	B	Стандартная ошибка	t	exp(B)	Wald	p	B	Стандартная ошибка	t	exp(B)	Wald	p	B	Стандартная ошибка	t	exp(B)	Wald	p
ХОБЛ и АГ							ХОБЛ						АГ					
Суточный профиль АД — найтпиккер	–0,36	1,035188	– 0,352321	0,694392	0,124130	0,724600	Не применимо						Не вычислен					
Толщина задней стенки левого желудочка, см	1,27	1,021078	1,253255	3,595456	1,570647	0,210122	–3,42	4,683264	–0,7300	0,032746	0,532959	0,465371	3,63	3,427143	1,059931	37,80851	1,123453	0,289184
Толщина межжелудочковой перегородки, см	1,19	1,026957	1,164760	3,307388	1,356666	0,244125	–1,38	6,550319	–0,2109	0,251175	0,044488	0,832950	3,10	3,115701	0,996738	22,32124	0,993487	0,318899
ТИМ общей сонной артерии, см	1,89	1,127657	1,681825	6,662682	2,828536	0,092613	–1,61	6,464584	–0,2486	0,200516	0,061784	0,803700	3,50	2,389328	1,466058	33,21143	2,149327	0,142642
ФНО α, пг/мл	0,04	0,043974	1,057996	1,047623	1,119356	0,290065	0,29	0,098296	2,99385	1,342165	8,963146	**0,002757**	–0,20	0,179644	–1,09706	0,821125	1,203534	0,272625
IL1 β, пг/мл	0,01	0,012243	0,214916	1,002635	0,046189	0,829834	0,93	0,207029	4,50536	2,541472	20,29834	**0,000007**	–1,39	0,957994	–1,45405	0,248337	2,114259	0,145943

Предиктор		MIF, нг/мл	FGF 2, пг/мл	салусин α, нг/мл	Кардиотрофин 1, пг/мл	MSP, пг/мл	MMP 1, пг/мл
B	ХОБЛ и АГ	0,07	0,04	–1,98	0,008297	0,05	0,01
Стандартная ошибка		0,039914	0,039157	2,269740	0,006623	0,046118	0,006899
t		1,774484	1,218023	–0,876639	1,252752	1,131263	1,343545
exp(B)		1,073395	1,048850	0,136731	1,008332	1,053557	1,009312
Wald		3,148793	1,483580	0,768497	1,569388	1,279757	1,805113
p		0,075993	0,223224	0,380689	0,210305	0,257953	0,179105
B	ХОБЛ	–0,01	–0,57	2,70	–0,02	–0,02	–0,003
Стандартная ошибка		0,082754	0,600822	6,433505	0,016178	0,088159	0,017610
t		–0,1463	–0,9536	0,41898	–1,1761	–0,1954	–0,1786
exp(B)		0,987966	0,563859	14,81326	0,981153	0,982920	0,996858
Wald		0,021406	0,909379	0,175546	1,383296	0,038185	0,031932
p		0,883679	0,340286	0,675232	0,239549	0,845073	0,858178
B	АГ	–0,13	5,00	–7,47	0,02	0,03	–0,05
Стандартная ошибка		0,152698	9,119223	9,285411	0,012527	0,125445	0,029004
t		–0,88254	0,548678	–0,80427	1,243037	0,226072	–1,66206
exp(B)		0,873923	148,9366	0,000571	1,015694	1,028766	0,952937
Wald		0,778884	0,301048	0,646850	1,545141	0,051108	2,762441
p		0,377489	0,583230	–7,46798	0,213863	0,821147	0,096511

Предиктор	B	Стандартная ошибка	t	exp(B)	Wald	p	B	Стандартная ошибка	t	exp(B)	Wald	p	B	Стандартная ошибка	t	exp(B)	Wald	p
	ХОБЛ и АГ						ХОБЛ						АГ					
ММР 2, нг/мл	7,548506	4,649542	1,623495	1897,905	2,635735	0,104494	6,69	13,88545	0,48183	804,7675	0,232169	0,629923	–16,59	28,37916	–0,58487	0,000000	0,342070	0,558641
SLPI, пг/мл	–0,04	0,020804	–1,94414	0,960361	3,779665	0,051888	0,0002	0,049365	0,00605	1,000299	0,000037	0,995166	–0,02	0,090085	–0,25510	0,977281	0,065078	0,798644
Пентраксин 3, нг/мл	0,01	0,004272	1,604646	1,006879	2,574889	0,108582	–0,01	0,015768	–0,7476	0,988282	0,558847	0,454730	0,01	0,031342	0,349504	1,011014	0,122153	0,726713
Фибриноген, г/л	0,37	0,221415	1,651051	1,441332	2,725969	0,098738	1,81	0,650561	2,78336	6,115011	7,747093	**0,005383**	–0,56	1,363425	–0,41149	0,570616	0,169326	0,680714
Общий антиоксидантный статус сыворотки, ммоль/л	–0,78	0,430692	–1,80507	0,459587	3,258263	0,071074	–1,37	0,817849	–1,6802	0,253055	2,823074	0,092928	–2,11	2,427975	–0,871109	0,120630	0,758831	0,383701

Предиктор	B	Стандартная ошибка	t	exp(B)	Wald	p	B	Стандартная ошибка	t	exp(B)	Wald	p	B	Стандартная ошибка	t	exp(B)	Wald	p
ХОБЛ и АГ							ХОБЛ						АГ					
Cu/ZnSOD, нг/мл	–1,27	0,712705	–1,78879	0,279465	3,199756	0,073659	6,0741	8,364409	0,72619	434,4965	0,527358	0,467725	–27,02	36,43050	–0,74181	0,000000	0,550287	0,458206
Миелопероксидаза, нг/мл	0,54	0,461900	1,171308	1,717770	1,371962	0,241484	0,8490	0,982903	0,86383	2,337459	0,746207	0,387686	–4,96	2,763824	–1,79571	0,006992	3,224578	0,072550
Концентрация свободных радикалов ед.FORT	–0,01	0,011206	–1,33102	0,985195	1,771625	0,183191	–0,01	0,019705	–0,5772	0,988690	0,333215	0,563776	–0,01	0,031560	–0,377441	0,988159	0,142461	0,705849
Перекиси липидов, мкмоль/л	0,01	0,010365	0,338809	1,003518	0,114791	0,734756	–0,002	0,013966	–0,1835	0,997440	0,033677	0,854396	0,02	0,009893	2,406990	1,024097	5,793600	**0,016090**
Продукты окисления белков (АОРР), мкмоль/л	0,06	0,054986	1,264577	1,072008	1,599155	0,206032	0,05	0,091767	0,58251	1,054910	0,339322	0,560225	–0,30	0,196959	–1,54195	0,738081	2,377612	0,123095
Эндотелин 1, мкг/мл	3,01	2,033578	1,477441	20,17597	2,182832	0,139567	–1,23	1,780399	–0,6883	0,293592	0,473846	0,491228	–3,63	3,613663	–1,00493	0,026477	1,009881	0,314939

Предиктор	B	Стандартная ошибка	t	exp(B)	Wald	p	B	Стандартная ошибка	t	exp(B)	Wald	p	B	Стандартная ошибка	t	exp(B)	Wald	p
	ХОБЛ и АГ						ХОБЛ						АГ					
Тромбоксан B2, пг/мл	–0,02	0,035556	–0,73199	0,974309	0,535822	0,464175	–0,08	0,060723	–1,3872	0,919215	1,924370	0,165385	0,39	0,136977	2,881287	1,483896	8,301816	**0,003963**
Тканевой фактор, пкг/мл	–0,11	0,089734	–1,25666	0,893361	1,579187	0,208887	–0,423	0,221036	–1,9173	0,654549	3,676319	0,055199	0,35	0,239120	1,453012	1,415446	2,111243	0,146230
6-кето-простагландин f1α, пг/мл	0,12	0,206179	0,601703	1,132082	0,362046	0,547376	0,1532	0,107292	1,42871	1,165663	2,041238	0,153095	–0,54	0,433796	–1,25502	0,580176	1,575085	0,209479
Растворимая сосудистая молекула адгезии (svcam 1), нг/мл	–0,18	0,120074	–1,56507	0,828677	2,449436	0,117577	–0,10	0,531077	–0,1868	0,905547	0,034902	0,851802	0,38	0,457915	0,827927	1,460999	0,685464	0,407718
Активность АПФ, единиц АСЕ	0,01	0,059199	0,029420	1,001743	0,000866	0,976529	–0,08	0,092655	–0,8433	0,924833	0,711272	0,399028	0,27	0,102737	2,597116	1,305806	6,745013	**0,009405**

ПРИЛОЖЕНИЕ П

(справочное)

Таблица П. 7.3.2. – Результаты однофакторного регрессионного анализа пятилетней сердечно-сосудистой выживаемости

Предиктор	ХОБЛ и АГ						ХОБЛ						АГ					
	B	Стандарт–ная ошибка	t	exp(B)	Wald	p	B	Стандартная ошибка	t	exp(B)	Wald	p	B	Стандартная ошибка	t	exp(B)	Wald	p
ТШХ, м	–0,02	0,003006	–6,64193	0,980233	44,11522	**<0,0001**	–0,01	0,016518	–0,588150	0,990332	0,345920	0,556436	–0,007	0,007099	–1,07656	0,992387	1,158974	0,281687
mMRC, баллы	1,50	0,470647	3,185221	4,477723	10,14564	**0,001448**	–0,11	0,787002	–0,13868	0,896600	0,019233	0,889700	Не применимо					
Кашель, см ВАШ	–0,45	0,147565	–3,06934	0,635765	9,420821	**0,002147**	0,08	0,694374	0,117962	1,085358	0,013915	0,906098	Не применимо					
ООЛ, %	0,05	0,021221	2,500407	1,054495	6,252033	**0,012410**	0,08	0,136591	0,566086	1,080390	0,320454	0,571339	Не применимо					

Предиктор	B	Стандарт–ная ошибка	t	exp(B)	Wald	p	B	Стандартная ошибка	t	exp(B)	Wald	p	B	Стандартная ошибка	t	exp(B)	Wald	p
	ХОБЛ и АГ						ХОБЛ						АГ					
ООЛ/ОЕЛ, %	0,09	0,038391	2,399433	1,096492	5,757277	**0,016426**	0,07	0,173325	0,424623	1,076374	0,180305	0,671114	Не применимо					
PaO_2, мм рт. ст.	–0,09	0,014349	–6,25752	0,914125	39,15660	**<0,0001**	0,11	0,113865	0,998073	1,120355	0,996150	0,318251	–0,08	0,244327	–0,34707	0,918697	0,120459	0,728539
СДЛА, мм рт. ст.	0,08	0,024990	3,272531	1,085217	10,70946	**0,001067**	–0,03	0,087651	–0,38176	0,967092	0,145746	0,702637	–0,37	0,428607	–0,85906	0,691981	0,737977	0,390316
ЛСС, дин/с/см$^{-5}$	0,01	0,002781	3,743225	1,010465	14,01173	**0,000182**	–0,02	0,019692	–0,94276	0,981606	0,888809	0,345807	–0,10	0,123052	–0,84391	0,901365	0,712190	0,398724
Толщина передней стенки правого желудочка, мм	3,37	1,270885	2,653137	29,13185	7,039136	**0,007979**	2,31	3,754245	0,616283	10,11154	0,379805	0,537712	0,76	11,55030	0,066098	2,145679	0,004369	0,947300
IVRT правого желудочка, мс	0,59	0,147457	4,008997	1,806071	16,07206	**0,000061**	0,013	0,344276	0,036916	1,012790	0,001363	0,970552	0,22	0,232679	0,931127	1,241914	0,866998	0,351795

Предиктор	B	Стандарт–ная ошибка	t	exp(B)	Wald	p	B	Стандартная ошибка	t	exp(B)	Wald	p	B	Стандартная ошибка	t	exp(B)	Wald	p
ХОБЛ и АГ							ХОБЛ						АГ					
Вариабельность диастолического АД ночью, мм рт. ст.	1,81	0,298584	6,044993	6,079605	36,54194	**<0,0001**	Не применимо						0,88	0,244226	3,620574	2,421137	13,10855	**0,000294**
Индекс массы миокарда левого желудочка, г/см^2	0,022	0,009542	2,284079	1,022034	5,217017	**0,022373**	0,07	0,096620	0,705762	1,070570	0,498101	0,480341	0,04	0,024474	1,433386	1,035703	2,054597	0,151757
Индекс атерогенности	0,68	0,353565	1,921050	1,962333	3,690434	**0,045734**	0,70	0,684243	1,023931	2,014996	1,048435	0,305876	1,52	0,411994	3,682305	4,558937	13,55937	**0,000232**
Курение	1,51	0,763940	1,980515	4,540308	3,922441	**0,047654**	2,31	1,158375	1,992510	10,05504	3,970098	**0,046324**	2,37	1,154661	2,049307	10,65740	4,199657	**0,040440**
Суточный профиль АД — нон-диппер	2,14	1,037686	2,061409	8,491762	4,249408	**0,039272**	Не применимо						2,22	1,080401	2,051853	9,178144	4,210102	**0,040192**

Предиктор	ХОБЛ и АГ						ХОБЛ						АГ					
	B	Стандарт–ная ошибка	t	exp(B)	Wald	p	B	Стандартная ошибка	t	exp(B)	Wald	p	B	Стандартная ошибка	t	exp(B)	Wald	p
ТИМ/Д общей сонной артерии	1,6	0,628343	2,580019	1,097787	6,656500	**0,009884**	Не применимо						14,07477	6,094818	2,309301	1295970	5,332871	**0,020933**
ПМ, базальный уровень, ПФ ЕД	–3,89	0,845841	–4,59785	0,204650	21,14024	**<0,0001**	0,06	1,989736	0,028483	1,058310	0,000811	0,977277	–2,32	1,943127	–1,19347	0,098365	1,424377	0,232693
ПМ, дыхательная проба, ПФ ЕД	0,13	0,054942	2,399758	1,140935	5,758839	**0,016412**	0,15	0,417720	0,349555	1,157215	0,122189	0,726675	–0,36	0,423224	–0,86124	0,694545	0,741736	0,389112
ПМ, окклюзионная проба, ПФ ЕД	0,01	0,003556	2,137995	1,007631	4,571025	**0,032525**	–0,24	0,311962	– 0,769911	0,786484	0,592764	0,441358	0,28	0,436227	0,643865	1,324283	0,414562	0,519668
ПМ при нагревании/ПМ исходный, ПФ ЕД	–0,58	0,269236	–2,16518	0,558252	4,688002	**0,030381**	–9,68	8,091054	–1,19639	0,000063	1,431356	0,231552	8,87	7,237914	1,225236	7102,127	1,501202	0,220496
MCP-1, пг/мл	0,12	0,035234	3,369647	1,126061	11,35452	**0,000754**	0,03	0,012399	2,435985	1,030664	5,934023	**0,014857**	0,01	0,076626	0,188490	1,014548	0,035528	0,850494

Предиктор	B	Стандарт–ная ошибка	t	exp(B)	Wald	p	B	Стандартная ошибка	t	exp(B)	Wald	p	B	Стандартная ошибка	t	exp(B)	Wald	p
	ХОБЛ и АГ						ХОБЛ						АГ					
MIP-1 β, пг/мл	0,18	0,059346	2,990122	1,194170	8,940826	**0,002791**	–0,09	0,161218	–0,556221	0,914230	0,309381	0,578064	0,04	0,282985	0,127494	1,036737	0,016255	0,898551
MMP 9, нг/мл	6,26	1,288525	4,855386	1,521279	13,57478	**0,001001**	17,84	21,78279	0,819175	5,6171780	0,671049	0,412692	2,65	1,136456	2,333656	1,295433	5,445950	**0,019620**
8-изо-PGF2α, пг/мл	0,27	0,088982	2,987804	1,304555	8,926973	**0,002812**	–0,003	0,140786	–0,021458	0,996984	0,000460	0,982880	0,02	0,125245	0,163340	1,020668	0,026680	0,870251
Уротензин 2, нг/мл	1,72	0,509153	3,375932	2,917067	11,39692	**0,000737**	10,02	17,99538	0,556977	22539,08	0,310223	0,577547	–17,57	16,53340	–1,06264	0,000000	1,129202	0,287954
оксид азота, мкмоль/л	–0,07	0,025447	–2,63423	0,935164	6,939186	**0,008437**	0,20	0,096995	2,080160	1,223562	4,327065	0,057519	–0,20	0,057633	–3,53486	0,815688	12,49524	**0,000409**
Ангиотензин 1, пг/мл	0,21	0,068173	3,041630	1,230420	9,251514	**0,002355**	–0,04	0,096523	–0,368586	0,965048	0,135855	0,712439	–0,11	0,084824	–1,28422	0,896791	1,649217	0,199075

Предиктор	B	Стандарт–ная ошибка	t	exp(B)	Wald	p	B	Стандартная ошибка	t	exp(B)	Wald	p	B	Стандартная ошибка	t	exp(B)	Wald	p
ХОБЛ и АГ							ХОБЛ						АГ					
Ангиотензин 2, пг/мл	0,14	0,025703	5,509007	1,152116	30,34917	**<0,0001**	–0,13	0,382466	–0,339019	0,878391	0,114934	0,734598	0,55	0,263155	2,082090	1,729639	4,335099	**0,037342**
Фактор, ингибируемый АПФ N-ацетил Ser-Asp-Lys-Pro, нмоль/л	–9,76	4,328702	–2,25490	0,500008	5,084579	**0,024146**	–0,61	1,586339	–0,384170	0,543664	0,147586	0,700855	–8,45	2,123854	–3,97742	0,214	15,81990	**0,000070**
Частота обострений на одного больного в год	–0,88	0,558067	–1,57307	0,415663	2,474561	0,115712	–0,61	1,586339	–0,38417	0,543664	0,147586	0,700855	Не применимо					
Частота тяжелых обострений на одного больного в год	–0,48	0,557858	–0,863551	0,617708	0,745720	0,387841	1,38	0,617775	2,23487	3,977485	4,994667	**0,025432**	Не применимо					

Предиктор	ХОБЛ и АГ						ХОБЛ						АГ					
	B	Стандарт–ная ошибка	t	exp(B)	Wald	p	B	Стандартная ошибка	t	exp(B)	Wald	p	B	Стандартная ошибка	t	exp(B)	Wald	p
CAT	–0,05	0,071049	–0,741133	0,948706	0,549278	0,458618	0,08	0,185864	0,444993	1,086225	0,198018	0,656328	Не применимо					
SGRQ, баллы	0,04	0,025860	1,541226	1,040661	2,375379	0,123272	0,005	0,039067	0,129082	1,005056	0,016662	0,897293	Не применимо					
ОФВ1, %	–0,01	0,037243	–0,219112	0,991873	0,048010	0,826564	–0,02	0,070444	–0,25150	0,982439	0,063254	0,801426	Не применимо					
Снижение ОФВ1 в течение года, мл	0,04	0,039058	1,047226	1,041750	1,096681	0,295003	0,01	0,041460	0,109772	1,004562	0,012050	0,912591	Не применимо					
ФОЕ, %	–0,08	0,075969	–1,07582	0,921521	1,157388	0,282016	0,08	0,238917	0,324199	1,080535	0,105105	0,745790	Не применимо					
ОЕЛ, %	0,09	0,050380	1,787597	1,094239	3,195503	0,073850	0,06	0,150499	0,381598	1,059111	0,145617	0,702762	Не применимо					

Предиктор	ХОБЛ и АГ						ХОБЛ						АГ					
	B	Стандарт–ная ошибка	t	exp(B)	Wald	p	B	Стандартная ошибка	t	exp(B)	Wald	p	B	Стандартная ошибка	t	exp(B)	Wald	p
$PaCO_2$, мм рт. ст.	0,03	0,078361	0,341302	1,027106	0,116487	0,732878	0,24	0,134481	1,788200	1,271858	3,197661	0,073753	1,11	0,798172	1,384568	3,019596	1,917029	0,166194
pH, ед.	2,59	8,026475	0,322476	13,30768	0,103990	0,747095	0,06	15,15226	0,004148	1,064872	0,000017	0,996690	–6,28	16,05024	–0,39157	0,001865	0,153324	0,695382
BODE, баллы	0,49	0,245492	1,994020	1,631526	3,976114	0,056158	–0,11	0,580656	–0,19361	0,893666	0,037486	0,846480	Не применимо					
Активная клеточная масса, %	0,02	0,027376	0,713050	1,019712	0,508441	0,475820	0,004	0,032683	0,122751	1,004020	0,015068	0,902305	–0,45	0,355614	–1,26838	0,636957	1,608785	0,204672
Соответствие группе А по классификации ABCD	0,49	0,764288	0,637876	1,628275	0,406886	0,523559	–1,10	1,154657	–0,95626	0,331489	0,914448	0,338944	Не применимо					

Предиктор	ХОБЛ и АГ						ХОБЛ						АГ					
	B	Стандарт–ная ошибка	t	exp(B)	Wald	p	B	Стандартная ошибка	t	exp(B)	Wald	p	B	Стандартная ошибка	t	exp(B)	Wald	p
Соответствие группе B по классификации ABCD	0,94	0,540247	1,746036	2,568417	3,048640	0,080814	1,08	1,155110	0,932687	2,936906	0,869906	0,350988	Не применимо					
Соответствие группе C по классификации ABCD	1,17	1,038287	1,128944	3,228987	1,274515	0,258930	0,66	1,154938	0,569086	1,929497	0,323859	0,569302	Не применимо					
Соответствие группе D по классификации ABCD	–1,11	0,591725	–1,87367	0,329989	3,510623	0,060986	2,36	1,155072	2,047339	10,64216	4,191597	**0,040633**	Не применимо					
Площадь правого предсердия, см^2	0,20	0,140202	1,431806	1,222310	2,050069	0,152209	0,41	0,259171	1,583918	1,507579	2,508797	0,113222	3,45	1,868404	1,848224	31,60228	3,415932	0,064579

Предиктор	B	Стандарт–ная ошибка	t	exp(B)	Wald	p	B	Стандартная ошибка	t	exp(B)	Wald	p	B	Стандартная ошибка	t	exp(B)	Wald	p
	ХОБЛ и АГ						ХОБЛ						АГ					
Базальный поперечный диаметр правого желудочка, см	1,73	1,372567	1,262672	5,658180	1,594342	0,206716	0,11	2,329449	0,046205	1,113639	0,002135	0,963147	3,89	5,319177	0,732196	49,14039	0,536111	0,464054
Базальный продольный диаметр правого желудочка, см	0,01	2,074378	0,006963	1,014549	0,000048	0,994444	2,91	3,429109	0,849592	18,41827	0,721806	0,395558	–0,49	1,649646	–0,299850	0,609786	0,089910	0,764293
Диаметр выносящего тракта правого желудочка, см	0,69	1,164078	0,593789	1,996143	0,352585	0,552658	2,44	1,449002	1,684226	11,47817	2,836615	0,092148	10,21	8,346669	1,223722	27282,57	1,497496	0,221066
Индекс Tei	22,70	19,80128	1,146528	7,238808	1,314526	0,251585	–39,95	77,05598	–0,51846	0,000000	0,268807	0,604137	62,48	68,34740	0,914152	1,363603	0,835674	0,360644

Предиктор	B	Стандарт–ная ошибка	t	exp(B)	Wald	p	B	Стандартная ошибка	t	exp(B)	Wald	p	B	Стандартная ошибка	t	exp(B)	Wald	p
	ХОБЛ и АГ						ХОБЛ						АГ					
Конечная систолическая площадь правого желудочка, см^2	0,17	0,120365	1,404660	1,184206	1,973069	0,160132	0,041	0,244901	0,167276	1,041817	0,027981	0,867154	0,52	0,418116	1,243288	1,681757	1,545766	0,213771
Конечная диастолическая площадь правого желудочка, см^2	0,05	0,078811	0,612726	1,049475	0,375433	0,540062	–0,021	0,156782	–0,13491	0,979070	0,018203	0,892678	–0,13	0,293886	–0,431546	0,880887	0,186232	0,666074
Фракционное изменение площади правого желудочка	–1,17	2,822377	–0,414569	0,310345	0,171868	0,678460	–1,20	5,165239	–0,386619	0,135745	0,149474	0,699041	0,10	0,177106	0,590030	1,110153	0,348135	0,555175
TAPSE, мм	0,25	0,189588	1,312640	1,282564	1,723024	0,189314	0,37	0,346963	1,053691	1,441367	1,110264	0,292033	–1,01	0,897696	–1,12782	0,363333	1,271971	0,259406
ФВ правого желудочка, %	–0,09	0,075047	–1,16301	0,916420	1,352604	0,244832	0,17	0,201515	0,835797	1,183440	0,698556	0,403276	0,06	0,142100	0,403601	1,059028	0,162894	0,686509

Предиктор	B	Стандарт–ная ошибка	t	exp(B)	Wald	p	B	Стандартная ошибка	t	exp(B)	Wald	p	B	Стандартная ошибка	t	exp(B)	Wald	p
	ХОБЛ и АГ						ХОБЛ						АГ					
Вариабельность систолического АД днем, мм рт. ст.	0,23	0,458315	0,497023	1,255826	0,247032	0,619176	Не применимо						–0,94	0,730261	–1,29319	0,388927	1,672330	0,195956
Вариабельность систолического АД ночью, мм ртст	0,48	0,268618	1,779712	1,612947	3,167377	0,075133	Не применимо						0,91	0,292874	3,094840	2,475389	9,578035	**0,001971**
Вариабельность диастолического АД днем, мм рт. ст.	0,41	0,319046	1,282687	1,505667	1,645287	0,199611	Не применимо						–0,02	0,602529	–0,039128	0,976700	0,001531	0,968789
САД, мм рт. ст.	0,09	0,070831	1,292402	1,095863	1,670302	0,196227	Не применимо						0,21	0,067204	3,195859	1,239583	10,21351	**0,001396**
ДАД, мм рт. ст.	–0,09	0,080593	–1,12769	0,913123	1,271694	0,259458	Не применимо						0,20	0,086733	2,279591	1,218617	5,196534	**0,022639**

Предиктор	B	Стандарт–ная ошибка	t	exp(B)	Wald	p	B	Стандартная ошибка	t	exp(B)	Wald	p	B	Стандартная ошибка	t	exp(B)	Wald	p
	ХОБЛ и АГ						ХОБЛ						АГ					
Пульсовое АД, мм рт. ст.	–0,06	0,083734	–0,673268	0,945184	0,453290	0,500781	Не применимо						–0,11	0,151466	–0,74262	0,893613	0,551490	0,457715
Среднее АД, мм рт. ст.	–0,003	0,006443	–0,499377	0,996788	0,249377	0,617518	Не применимо						–0,06	0,136759	–0,40669	0,945900	0,165393	0,684241
Суточный профиль АД — диппер	–1,63	1,037756	–1,57096	0,195875	2,467925	0,116201	Не применимо						–2,12	1,069615	–1,98660	0,119446	3,946559	**0,046976**
Суточный профиль АД — овер-диппер	0,87	1,039921	0,836031	2,385493	0,698948	0,403144	Не применимо						Не вычислен					
Суточный профиль АД — найтпиккер	–0,29	1,037853	–0,284089	0,744649	0,080706	0,776344	Не применимо						Не вычислен					

Предиктор	B	Стандарт–ная ошибка	t	exp(B)	Wald	p	B	Стандартная ошибка	t	exp(B)	Wald	p	B	Стандартная ошибка	t	exp(B)	Wald	p
ХОБЛ и АГ							ХОБЛ						АГ					
Толщина задней стенки левого желудочка, см	1,48	1,006724	1,472432	4,403201	2,168055	0,140914	8,05	9,843862	0,817398	3122,370	0,668139	0,413707	3,63	3,427143	1,059931	37,80851	1,123453	
Толщина межжелудочковой перегородки, см	1,40	1,012998	1,380260	4,047909	1,905118	0,167516	8,11	9,826607	0,825157	3322,571	0,680884	0,409289	3,10	3,115701	0,996738	22,32124	0,993487	
ТИМ общей сонной артерии, см	2,25	1,174705	1,918159	9,518819	3,679335	0,055100	7,70	9,767876	0,788552	2213,822	0,621814	0,430380	3,50	2,389328	1,466058	33,21143	2,149327	
RANTES, пг/мл	0,015	0,018325	0,810755	1,014968	0,657324	0,417512	0,05	0,052885	0,943081	1,051140	0,889402	0,345646	–0,004	0,084448	–0,04901	0,995870	0,002402	0,960915
ФНО α, пг/мл	–0,03	0,088429	–0,360897	0,968590	0,130247	0,718179	0,29	0,084505	3,386216	1,331296	11,46646	**0,000709**	–0,20	0,179644	–1,09706	0,821125	1,203534	0,272625
IL1 β, пг/мл	–0,01	0,047626	–0,257405	0,987816	0,066257	0,796867	0,27	0,124719	2,189208	1,313948	4,792630	**0,028589**	–1,39	0,957994	–1,45405	0,248337	2,114259	0,145943

Предиктор	B	Стандарт–ная ошибка	t	exp(B)	Wald	p	B	Стандартная ошибка	t	exp(B)	Wald	p	B	Стандартная ошибка	t	exp(B)	Wald	p
	ХОБЛ и АГ						ХОБЛ						АГ					
MIF, нг/мл	0,16	0,092986	1,714137	1,172796	2,938264	0,086513	0,03	0,127617	0,241121	1,031250	0,058139	0,809463	–0,13	0,152698	–0,88254	0,873923	0,778884	0,377489
FGF 2, пг/мл	–0,09	0,092175	–0,936878	0,917267	0,877740	0,348828	–0,17	0,555929	–0,309551	0,841905	0,095822	0,756905	5,00	9,119223	0,548678	148,9366	0,301048	0,583230
Кардиотрофин 1, пг/мл	0,007	0,006703	1,177163	1,007921	1,385712	0,239139	–0,04	0,018888	–1,93786	0,964059	3,755287	0,052650	0,02	0,012527	1,243037	1,015694	1,545141	0,213863
Салусин α, нг/мл	–3,97	5,703919	–0,696131	0,018861	0,484599	0,486352	6,31	9,920148	0,635808	548,5685	0,404252	0,524906	–7,47	9,285411	–0,80427	0,000571	0,646850	–7,46798
MSP, пг/мл	0,015	0,081513	0,189631	1,015578	0,035960	0,849600	–0,09	0,114153	–0,77751	0,915070	0,604527	0,436862	0,03	0,125445	0,226072	1,028766	0,051108	0,821147
MMP 1, пг/мл	0,01	0,012523	1,022030	1,012881	1,044545	0,306775	0,004	0,024750	0,175652	1,004357	0,030854	0,860568	–0,05	0,029004	–1,66206	0,952937	2,762441	0,096511

Предиктор	ХОБЛ и АГ						ХОБЛ						АГ					
	B	Стандарт–ная ошибка	t	exp(B)	Wald	p	B	Стандартная ошибка	t	exp(B)	Wald	p	B	Стандартная ошибка	t	exp(B)	Wald	p
MMP 2, нг/мл	7,31	4,784787	1,528024	1497,074	2,334857	0,126517	3,53	14,18211	0,249153	34,24408	0,062077	0,803244	–16,59	28,37916	–0,58487	0,000000	0,342070	0,558641
Нейтрофильная эластаза, нг/мл	0,06	0,071181	0,789000	1,057769	0,622520	0,430118	–0,08	0,099407	–0,83574	0,920278	0,698469	0,403305	–0,013	0,237940	–0,05520	0,986951	0,003047	0,955978
SLPI, пг/мл	–0,13	0,082142	–1,57167	0,878886	2,470152	0,116037	–0,05	0,104333	–0,49220	0,949944	0,242260	0,622582	–0,02	0,090085	–0,25510	0,977281	0,065078	0,798644
Пентраксин 3, нг/мл	0,001	0,009486	0,137097	1,001301	0,018796	0,890955	0,005	0,021824	0,263215	1,005761	0,069282	0,792387	0,01	0,031342	0,349504	1,011014	0,122153	0,726713
Фибриноген, г/л	0,45	0,353986	1,278470	1,572334	1,634486	0,201093	1,88	0,712259	2,626401	6,492691	6,897982	**0,008633**	–0,56	1,363425	–0,41149	0,570616	0,169326	0,680714
Общий антиоксидантный статус сыворотки, ммоль/л	0,07	0,578864	0,119819	1,071821	0,014357	0,904627	–2,40	1,377878	–1,74002	0,090942	3,027656	0,081866	–2,11	2,427975	–0,871109	0,120630	0,758831	0,383701

Предиктор	ХОБЛ и АГ						ХОБЛ						АГ					
	B	Стандарт–ная ошибка	t	exp(B)	Wald	p	B	Стандартная ошибка	t	exp(B)	Wald	p	B	Стандартная ошибка	t	exp(B)	Wald	p
Cu/ZnSOD, нг/мл	–12,35	7,332745	–1,68431	0,000004	2,836894	0,092132	5,40	11,79891	0,458041	222,3789	0,209801	0,646926	–27,02	36,43050	–0,74181	0,000000	0,550287	0,458206
Миелопероксидаза, нг/мл	0,312	0,726884	0,429229	1,366154	0,184237	0,667760	–0,51	1,402016	–0,36422	0,600107	0,132659	0,715693	–4,96	2,763824	–1,79571	0,006992	3,224578	0,072550
Концентрация свободных радикалов ед.FORT	–0,03	0,012343	–2,05128	0,974998	4,207752	0,050248	–0,03	0,029926	–0,87667	0,974106	0,768550	0,380673	–0,01	0,031560	–0,37744	0,988159	0,142461	0,705849
Перекиси липидов, мкмоль/л	0,006	0,010750	0,530157	1,005715	0,281067	0,596007	–0,01	0,020015	–0,34100	0,993198	0,116285	0,733102	0,02	0,009893	2,406990	1,024097	5,793600	**0,016090**
Продукты окисления белков (AOPP), мкмоль/л	0,06	0,053315	1,081290	1,059343	1,169188	0,279576	–0,07	0,130244	–0,56794	0,928698	0,322562	0,570076	–0,30	0,196959	–1,54195	0,738081	2,377612	0,123095
8 OHdG, пг/мл	0,48	1,665134	0,289652	1,619810	0,083898	0,772084	–0,34	2,986109	–0,11231	0,715074	0,012614	0,910578	0,32	1,671944	0,189955	1,373819	0,036083	0,849345

Предиктор	B	Стандарт–ная ошибка	t	exp(B)	Wald	p	B	Стандартная ошибка	t	exp(B)	Wald	p	B	Стандартная ошибка	t	exp(B)	Wald	p
	ХОБЛ и АГ						ХОБЛ						АГ					
Эндотелин 1, мкг/мл	2,41	1,854422	1,300373	11,15001	1,690971	0,193482	–2,81	3,895718	–0,72092	0,060294	0,519732	0,470961	–3,63	3,613663	–1,00493	0,026477	1,009881	0,314939
Тромбоксан B2, пг/мл	–0,03	0,034924	–0,867529	0,970157	0,752606	0,385659	0,06	0,161990	0,351479	1,058588	0,123537	0,725231	0,39	0,136977	2,881287	1,483896	8,301816	**0,003963**
Тканевой фактор, пкг/мл	–0,11	0,092869	–1,20597	0,894047	1,454358	0,227839	–0,32	0,286134	–1,11834	0,726152	1,250692	0,263429	0,35	0,239120	1,453012	1,415446	2,111243	0,146230
6-кето-простагландин F1α, пг/мл	0,12	0,213334	0,583325	1,132518	0,340268	0,559679	0,037	0,118017	0,306081	1,036783	0,093686	0,759545	–0,54	0,433796	–1,25502	0,580176	1,575085	0,209479
Растворимая сосудистая молекула адгезии (sVCAM 1), нг/мл	–0,16	0,125125	–1,24540	0,855704	1,551023	0,212994	0,21	0,818779	0,256468	1,233666	0,065776	0,797591	0,38	0,457915	0,827927	1,460999	0,685464	0,407718

Предиктор	B	Стандарт–ная ошибка	t	exp(B)	Wald	p	B	Стандартная ошибка	t	exp(B)	Wald	p	B	Стандартная ошибка	t	exp(B)	Wald	p
	ХОБЛ и АГ						ХОБЛ						АГ					
Активность АПФ, единиц АСЕ	0,002	0,061258	0,038118	1,002338	0,001453	0,969594	–0,18	0,248840	–0,73331	0,833204	0,537747	0,463373	0,27	0,102737	2,597116	1,305806	6,745013	**0,009405**