

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

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Новосибирск – 2017

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

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, доцент
доктор медицинских наук, профессор

Герасименко Оксана Николаевна
Поспелова Татьяна Ивановна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН

Барбараш Ольга Леонидовна

(Кемеровская государственная медицинская академия, заведующий кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии)

доктор медицинских наук, профессор

Петрова Марина Михайловна

(Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого, заведующий кафедрой поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО)

доктор медицинских наук, профессор

Игнатова Галина Львовна

(Южно-Уральский государственный медицинский университет, заведующий кафедрой терапии института дополнительного профессионального образования, г. Челябинск)

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2018 года в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.062.02 на базе Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52, тел. (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52, <http://www.ngmu.ru/dissertation/426>)

Автореферат разослан « ____ » _____ 2018 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета

В. П. Дробышева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность избранной темы. Сочетание заболеваний кардиореспираторной системы представляет собой наиболее распространенную коморбидную патологию в клинике внутренних болезней (от 40 до 85 % в зависимости от возраста) [Авдеев С. Н. и др., 2016; Барбараш О. Л., 2016; GOLD, 2017; Chuchalin A. G., Khaltaev N., Antonov N. S. et al., 2017]. Наличие ХОБЛ повышает риск смерти от заболеваний сердечно-сосудистой системы в 2–3 раза, независимо от наличия курения, гиперлипидемии, артериальной гипертензии и др. [Chen W. et al., 2015; Lahousse L. et al., 2015; Portegies M. L., et al., 2016]. У пациентов с легким и среднетяжелым течением ХОБЛ на каждые 10 % снижения ОФВ1 риск сердечно-сосудистой смерти возрастает на 28 %, других событий – на 20 % [Andreessen H., Vestbo J., 2010; Agusti A., Noguera A., Saaleda J., 2014].

Наиболее подробно взаимное влияние ХОБЛ и АГ обсуждается с позиций фенотипирования [Григорьева Н. Ю., Кузнецов А. Н., Шарабрин Е. Г., 2015; Han M. K. et al., 2010; Agusti A. et al., 2016; Silverman et al., 2011; Berndt A. et al., 2012; Kong et al., 2012; Hobbs B. D., Hersh C. P., 2014; Dadoo S. N., Benjamin I. J., 2017].

Основой развития фенотипов являются различия клеточно-молекулярных биомеханизмов патологии с формированием эндотипов [Воевода М. И., Логвиненко И. И., 2016; Han M. K. et al., 2010].

Главная цель фенотипирования ХОБЛ – определение индивидуальной терапевтической стратегии для больного и улучшение исходов лечения [Мамаева М. Г., Демко И. В., 2016; Анаев Э. Х., Анохина Т. Н., Кушаева М. Э., Чучалин А. Г., 2013; Bousquet J. et al., 2014; Agusti A. et al., 2016].

Преимущественно нозологический подход к диагностике и лечению заболеваний ставят одной из главных проблем персонализированной терапевтической стратегии при коморбидной патологии [Мухин А. Н., 2014; Петрова М. М., 2015; Волкова Л. Н., 2016; Поспелова Т. И., Герасименко О. Н., 2017]. Фенотипирование ХОБЛ позволяет прогнозировать ответ на терапию и назначить препараты, которые будут эффективны с наибольшей вероятностью при отсутствии нежелательных явлений [Agusti A. et al., 2016].

Несмотря на современные достижения в клинике внутренних болезней, до сих пор не систематизированы данные по особенностям ремоделирования

сердечно-сосудистой системы, не уточнены клеточно-молекулярные и генетические механизмы системного воспаления, эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса, нарушений в системе РААС. Остаются актуальными вопросы оптимизации диагностики, лечения, улучшения прогноза при фенотипе ХОБЛ в сочетании с артериальной гипертензией.

Степень разработанности темы. В современной литературе широко освещены вопросы взаимоотношения ХОБЛ и АГ, общих факторов прогрессирования и системных проявлений коморбидных форм патологии [Чучалин А. Г., Авдеев С. Н., Айсанов З. Р. и др., 2013; Andreessen H., Vestbo J., 2010; Agusti A., Noguera A., Saaleda J., 2012]. 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 гемодициркуляцию [Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В., 2013; Cella G., Bellotto F., 2009; Thuillez C., 2010]. В литературе недостаточно освещены 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-PGF2 α , 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 TT полиморфного локуса C-2508T гена моноцитарного хемотаксического фактора-1, аллели ТА полиморфизма G-308A гена фактора некроза опухолей). Кроме этого выявлено преобладание полиморфного варианта TT 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 PaO_2 , 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-PGF2 α .

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 TT полиморфного локуса C-2508T (rs 1024611) гена моноцитарного хемотаксического фактора-1 (MCP-1), аллели AA 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 РаО₂, уротензина 2, ангиотензина 1 и 2, фактора, ингибируемого АПФ, MCP-1, MIP-1 β , MMP 9 и 8-изо-PGF2 α , 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 Новосибирского государственного медицинского университета (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 ХОБЛ и АГ 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 АД с преобладанием неблагоприятных вариантов «non-dipper», выраженное снижение переносимости физической нагрузки, увеличение риска обострений, требующих госпитализации.

2. При фенотипе ХОБЛ в сочетании с АГ выявляются молекулярно-генетические маркеры, ассоциированные с системным воспалением (повышением уровней макрофагальных хемоаттрактантов MCP 1 и RANTES,

провоспалительных цитокинов ФНО- α , МР-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-PGF2 α , 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 Т/Т полиморфного локуса С-2508Т (rs 1024611) гена моноцитарного хемотаксического фактора-1 (MCP-1), аллели А/А полиморфизма G-308А (rs1800629) гена ФНО- α , аллели Т/Т Ala 16 Val (rs4880) гена Mn-супероксиддисмутазы.

3. Дополнительными критериями диагностики фенотипа ХОБЛ в сочетании с АГ являются: число госпитализаций в связи с обострением ХОБЛ 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 САТ. Для субфенотипа ХОБЛ с тяжелой легочной гипертензией в сочетании с АГ: 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 ХОБЛ с частыми обострениями в сочетании с артериальной гипертензией: число сочетанных госпитализаций в связи с обострением ХОБЛ 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 ХОБЛ в сочетании с АГ 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 РаО₂, уротензина 2, ангиотензина 1 и 2, фактора, ингибируемого АПФ, MCP-1, МР-1 β , MMP 9 и 8-изо-PGF2 α .

5. Включение длительно действующих антихолинэргических средств

(аклидиния бромид) и блокаторов АТ1 рецепторов ангиотензина 2 (телмисартана) в лечение больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ эффективно корректирует СДЛА, симптомы ХОБЛ, показатели суточного профиля АД, 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 ГKB № 2 в течение 2011–2016 гг. было обследовано 360 пациентов: 135 – больные ХОБЛ коморбидной с АГ; 108 – больные ХОБЛ без АГ; 117 – больные АГ без ХОБЛ. Объем необходимой для решения поставленных задач выборки был рассчитан по формуле [Сырцова Л. Е. и соавт., 2003]:

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

Согласно современным нормативам статистического анализа, объем 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 проведенного исследования определяется соответствием дизайна исследования критериям доказательной медицины, репрезентативным объемом 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 стратификации 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 [Герасимов А. Н., 2007].

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); на 5-м Сибирском пульмонологическом форуме (Новосибирск, 2015); на Областной научно-практической конференции «Кардиологические аспекты заболеваний внутренних органов. Мультидисциплинарные подходы» (Новосибирск, 2017); на Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы пульмонологии у работающего населения – инновации и перспективы» (Новосибирск, 2017); на Features of endothelial dysfunction in patients with COPD in combination with arterial hypertension (Stockholm, 2007); at the ERS International Congress «Genetic Variability and Occupational Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Subjects Exposed to Different Environmental Factors» (Munich, 2014); at the ERS International Congress «Molecular and Cytological Features of Occupational Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Subjects Exposed to Different Environmental Factors» (Amsterdam, 2015).

Внедрение результатов исследования в практику. Результаты исследования внедрены в работу регионально-сосудистого центра, пульмонологического и терапевтического отделений ГБУЗ НСО «ГКБ № 1», отделения профилактики, поликлинических отделений, терапевтического и кардиологического отделений ГБУЗ НСО «ГКБ № 2», кардиологического и терапевтического отделений ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер», используются в научной и учебной работе кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии, кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации педиатрического факультета, кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией Новосибирского государственного медицинского университета и в клинической работе ФГБУ «НИИТПМ».

Изданы учебные пособия: «Хроническая обструктивная болезнь легких» и «Оценка нутритивного статуса и модифицирующая диетотерапия в клинике внутренних болезней».

Получен патент на изобретение «Способ прогнозирования развития коморбидной формы артериальной гипертензии и хронической обструктивной болезни легких» (№ 2620566, дата 04.10.2016).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 26 научных работ, из них 1 монография, 1 патент на изобретение и 18 статей в журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов для публикаций материалов диссертации на соискание учёной степени доктора медицинских наук.

Объём и структура диссертации. Диссертация изложена на 526 страницах 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 содержит 559 источников, 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: анализе литературы, разработке идеи и дизайна исследования, отборе больных для участия в исследовании в

соответствии с критериями включения/исключения, в формировании и рандомизации групп, курации и обследовании пациентов, тестировании.

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 Новосибирском государственном медицинском университете на кафедре терапии, гематологии и трансфузиологии НГМУ (зав. кафедрой д-р мед. наук, проф. Пospelова Т. И.)

Совместно проведены специальные исследования: в лаборатории генетических исследований МКЦ НГМУ (д-р мед. наук, проф. 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.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» (г. Новосибирск) в 2011–2016 гг. обследовано 360 пациентов, включенных параллельно в три страты в стабильную фазу: ХОБЛ в сочетании с АГ – 135 больных, 94 (69,6 %) мужчины, 41 (30,4 %) женщина, средний возраст – $(54,5 \pm 8,65)$ лет; ХОБЛ без АГ – 108 больных, 75 (69,4 %) мужчин, 33 (30,6 %) женщины, средний возраст – $(52,5 \pm 7,81)$ лет; АГ без ХОБЛ – 117 больных, 91 (77,8 %) мужчина, 26 (22,2 %) женщин, средний возраст – $(55,4 \pm 8,72)$ лет. В контрольную группу включено 99 условно здоровых лиц, 70 (70,7 %) мужчин, 29 (29,3 %) женщин, средний возраст $(51,3 \pm 6,68)$ лет.

Дополнительно была 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. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

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.

I. Обсервационный этап

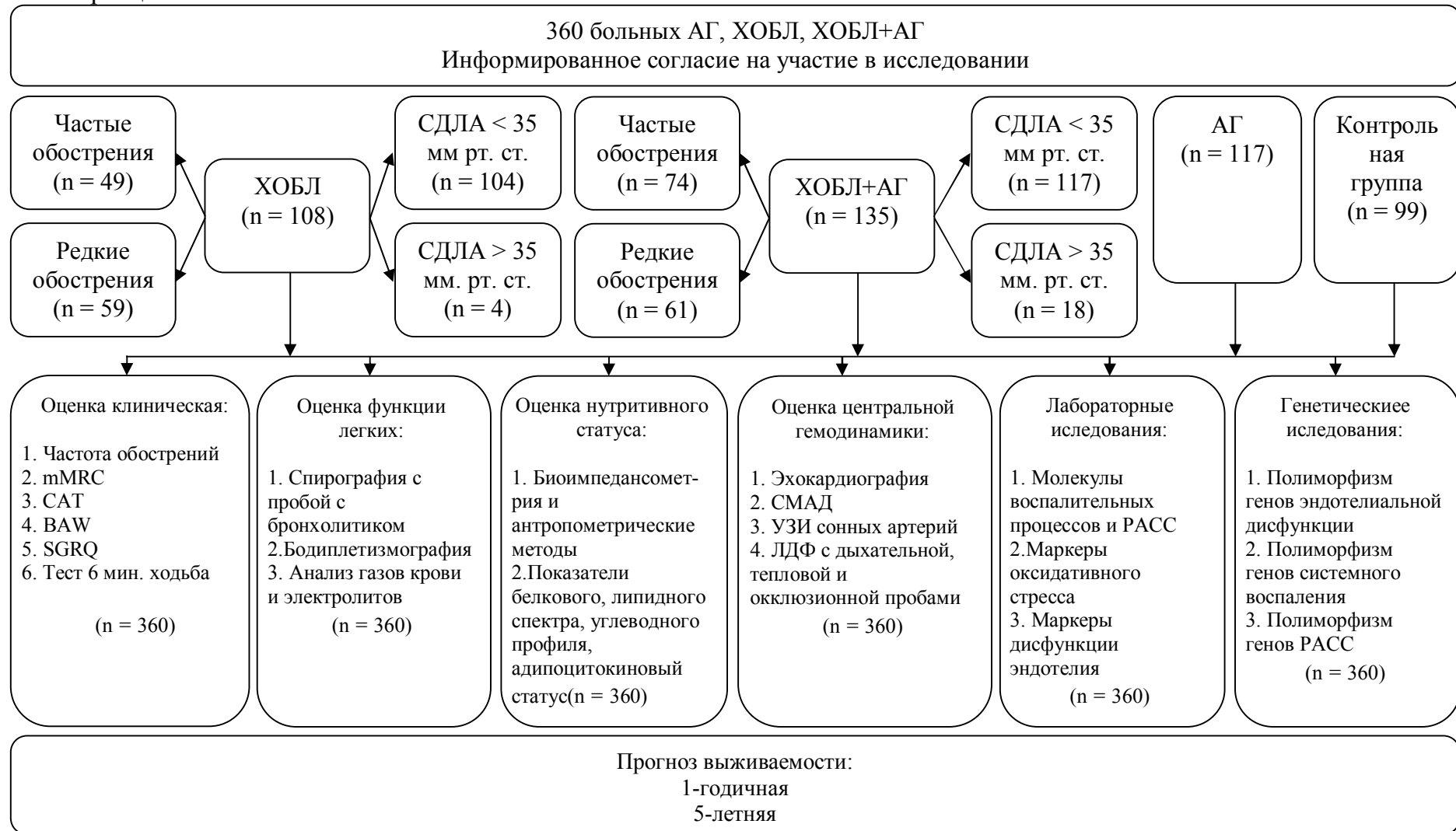


Рисунок 1 – Дизайн исследования

II. Интервенционный этап

16

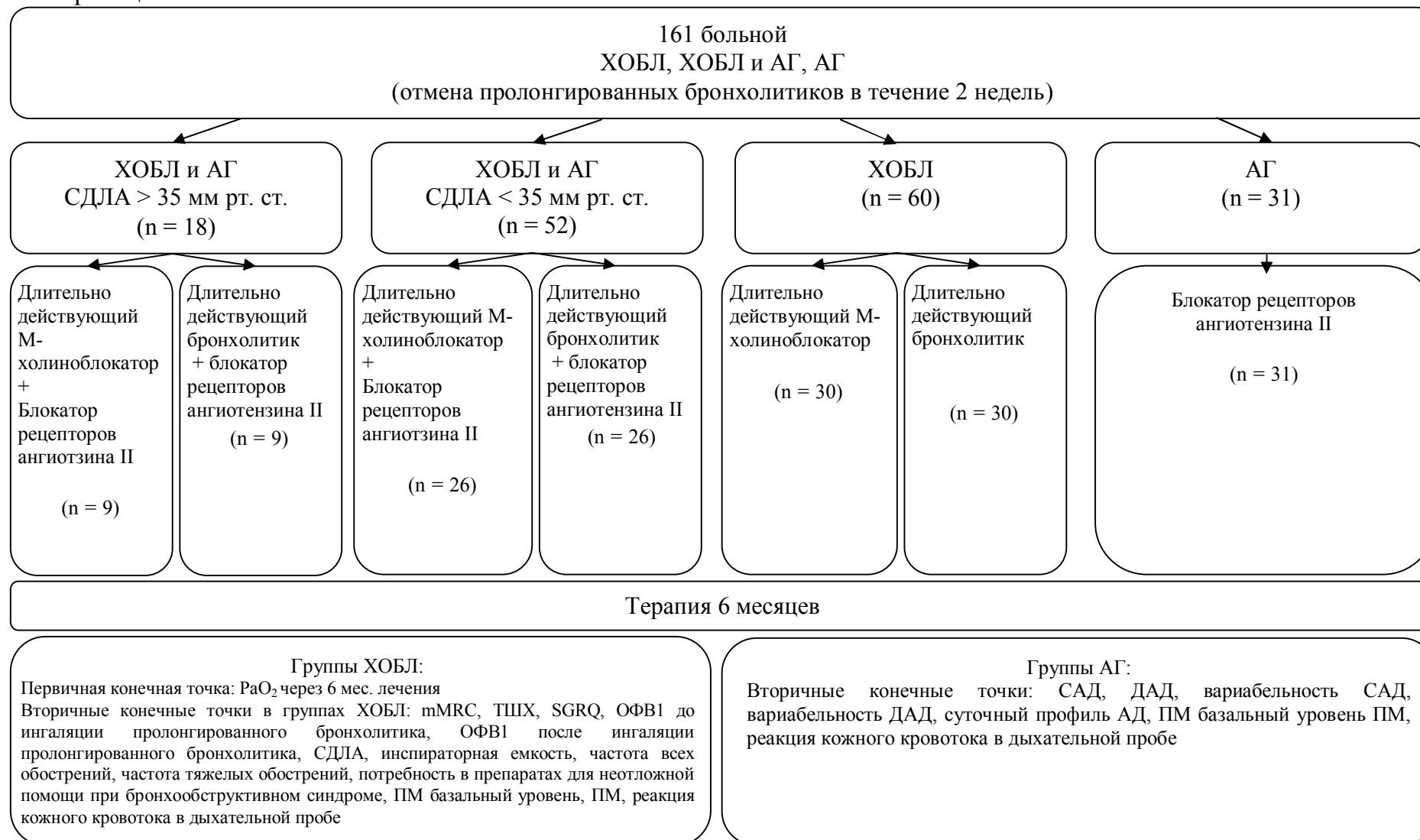


Рисунок 1 – Дизайн исследования (продолжение)

Проводилась стратификация групп ХОБЛ и АГ и ХОБЛ без АГ по тяжести обострений; под частыми обострениями понимали обострения 2 и более в год: ХОБЛ с частыми обострениями и АГ ($n = 74$), ХОБЛ с редкими обострениями и АГ ($n = 61$); ХОБЛ с частыми ($n = 49$), с редкими обострениями ($n = 59$). Обследование, наблюдение и лечение больных осуществляли в рамках действующих рекомендаций [GOLD, 2016, 2017], 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 программе, 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 были включены 18 больных, в группе ХОБЛ и АГ без тяжелой ЛГ – 52, в группе ХОБЛ – 60 больных, в группе АГ – 31 больной (см. рисунок 1).

В течение 2 недель перед назначением экспериментального лечения больным были отменены пролонгированные бронхолитики, назначен короткодействующий бронхолитик (сальбутамол) в режиме по требованию и при необходимости – ИГКС (больным групп С 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 β_2 агонист или ИГКС согласно действующим рекомендациям [GOLD, 2011; GOLD, 2017]. Больным АГ был назначен телмисартан 80 мг 1 раз в день перорально [Mancia G. et al., 2013]. Первичная конечная точка: уровень PaO_2 через 6 мес. лечения. Вторичные конечные точки в группах ХОБЛ: mMRC, ТИХ, SGRQ, ОФВ1 пребронходилатационный и

ОФВ1 постбронходилатационный (через 2 часа после ингаляции аклидиния бромидом или тиотропия бромидом), 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.

Критерии включения. 1. В страту ХОБЛ и АГ – диагноз ХОБЛ, соответствующий критериям GOLD [GOLD, 2017] и, одновременно, диагноз эссенциальной АГ, соответствующий критериям ESH/ESC 2013 [Mancia G. et al., 2013]; в страту ХОБЛ – диагноз ХОБЛ, соответствующий критериям GOLD [GOLD, 2017] и отсутствие диагноза АГ; в страту АГ – диагноз АГ, соответствующий критериям ESH/ESC 2013 [Mancia G. et al., 2013] и отсутствие диагноза ХОБЛ GOLD, 2017]; 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 [GOLD, 2017]. 3. Мужчины и женщины в возрасте от 18 до 80 лет. 4. Информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения. 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. 4. Другие, кроме ХОБЛ, воспалительные заболевания (включая аутоиммунные и активные очаги хронической инфекции, паразитозы). 5. Ожирение, сахарный диабет. 6. ВИЧ инфекция, рак легкого или злокачественное новообразование любой другой локализации. 7. Профессиональные заболевания органов дыхания. 8. Вторичная артериальная гипертензия. 9. Левожелудочковая сердечная недостаточность стадии IIА, IIВ, III стадии по классификации Стражеско-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.

Тяжесть симптомов оценивали с использованием стандартных анкет modified Medical Research Council (mMRC) [Bestall J. C. et al., 1999] и COPD assessment test (CAT) [Jones P. W. et al., 2009], тяжесть кашля определяли по 10-сантиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Качество жизни больных исследовали с использованием анкеты St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) [Jones P. W., 2005]. Для оценки толерантности к физической нагрузке выполняли тест шестиминутной ходьбы согласно стандарту ATS [ATS, 2002].

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. Напряжение парциального давления кислорода (P_{aO_2}), углекислого газа (P_{aCO_2}), pH артериальной крови определяли с использованием анализатора газов и электролитов крови OPTI (Medical Systems Inc., США, ФСЗ 2010/06429), в утренние часы (07:00), до приема бронхолитиков. Рассчитывали BODE-прогностический индекс тяжести ХОБЛ [Cell B. R. et al., 2004]. Для оценки нутритивного статуса выполнялось исследование компонентного состава тела методом биоимпедансометрии от аппарата МЕДАСС ABC-01 (Россия).

Состояние гемодинамики малого круга кровообращения, структура и функция правых отделов сердца исследовались методом доплер-эхокардиографии [Неклюдова Г. В., Наumenко Ж. К., 2015; Howard L. S. et al., 2012] с использованием ультразвукового сканера Mindray DC-7 (КНР). Для оценки системной гемодинамики выполнено суточное мониторирование АД с использованием портативных мониторов системы АВРМ-02 (Венгрия). Для выявления ремоделирования сосудов проведено ультразвуковое исследование сонных артерий на аппарате LOGIC 400 (США) методом двухмерного сканирования с помощью линейного датчика 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) [Куликов В. П., 2007]. Для оценки микроциркуляции выполнена лазерная доплеровская флоуметрия на лазерном анализаторе скорости поверхностного капиллярного кровотока, ЛАКК-01 (Россия) [Маколкин В. И., 1999].

Исследование маркеров оксидативного стресса и компонентов антиоксидантной системы: маркеров эндотелиальной дисфункции и вазоактивных пептидов, лейкоцитов и их ингибиторов, 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). Общий антиоксидантный статус сыворотки крови определяли на биохимическом полуавтоматическом анализаторе «HUMAN» (Германия). Для выявления генетических маркеров риска формирования коморбидной патологии ХОБЛ и АГ исследовали однонуклеотидные 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), rs699T гена ангиотензиногена (AGT), rs5186 гена рецептора 1 типа ангиотензина₂, rs1801253 гена β 1-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). Генотипирование выполняли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием праймеров и зондов фирмы Applied Biosystems в соответствии с протоколом фирмы-производителя на приборе AB 7900HT Applied Biosystems(USA).

Методы статистического анализа. Программное обеспечение: SPSS 23, Statistica 9.0. Нулевую гипотезу отклоняли при $p < 0,05$. Описательная статистика для непрерывных переменных – средняя и стандартная ошибка средней ($M \pm m$) при нормальном распределении или медиана и межквартильный интервал ($Me (Q1; Q3)$). Описательная статистика для номинальных переменных – частоты. Различия между группами по непрерывным переменным – ковариационный анализ (ANCOVA). Ковариаты: пол, возраст, длительность АГ, длительность ХОБЛ, индекс пачка-лет, частота обострений. Различия между группами по номинальным переменным – критерий χ^2 или 2-сторонний тест Фишера. Определение параметров, диагностически значимых для фенотипа ХОБЛ и АГ, субфенотипов с тяжелой ЛГ и с частыми обострениями – множественная линейная регрессия с последующим ROC-анализом. Вероятность наступления событий с течением времени – метод Каплан-Майер,

достоверность различий между группами – критерий Гехана. Факторы, определяющие прогноз выживаемости – метод пропорциональных рисков Кокса с последующим ROC-анализом. Анализ практической ценности прогноза определяли при помощи receiveroperatingcharacteristic (ROC) анализа с построением ROC кривых, определением чувствительности и специфичности, прогноз считали значимым при площади под кривой чувствительность-специфичность более 50 %.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Фенотипическая характеристика хронической обструктивной болезни легких в сочетании с артериальной гипертензией. Клинико-функциональная характеристика фенотипа ХОБЛ в сочетании с АГ позволила выявить существенные различия по сравнению с больными ХОБЛ по степени выраженности симптомов согласно опросникам САГ и mMRC – в 1,3 раза, что снижало на треть уровень физической активности по тесту шестиминутной ходьбы и определяло снижение в 1,3 раза показателя качества жизни больного, согласно анкете SGRQ (таблица 1). При этом наиболее выраженные изменения определялись при субфенотипе с тяжелой легочной гипертензией. По результатам оценки уровня гипоксемии при фенотипе ХОБЛ в сочетании с АГ, в отличие от показателей в группе ХОБЛ, обнаружено достоверное снижение в 1,4 раза показателя напряжения кислорода в крови при стратификации по уровню ЛГ. В то же время скорость снижения объема форсированного выхода в течение года оказалась выше у пациентов с коморбидной патологией, при этом наибольшее ускорение (в 1,2 раза) выявлялось у пациентов с частыми обострениями ХОБЛ. Подтверждением вышеизложенного явились результаты изучения прогностического индекса BODE в виде увеличения значения в 1,7 раза и интегрального клинического показателя системного воспаления – процентного содержания активной клеточной массы, наибольшее снижение которой (на 4,5 %) отмечено у больных ХОБЛ с частыми обострениями в сочетании с АГ по сравнению с больными ХОБЛ.

По данным бодиплетизмографии у пациентов с коморбидной формой патологии в сравнении с изолированной ХОБЛ выявляется более высокая легочная гиперинфляция. При этом значимое повышение показателей ООЛ, ООЛ/ОЕЛ наблюдалось при стратификации по частоте обострений.

Таблица 1 – Клинико-функциональные характеристики фенотипа ХОБЛ в сочетании с АГ при стратификации по уровню легочной гипертензии и частоте обострений

Показатель	АГ и ХОБЛ (n = 135)					ХОБЛ (n = 108)			p
	Все больные	СДЛА > 35 мм рт. ст. (n = 18)	СДЛА < 35 мм рт. ст. (n = 117)	Частые обострения ХОБЛ (n = 74)	Редкие обострения ХОБЛ (n = 61)	Все больные группы	Частые обострения ХОБЛ (n = 49)	Редкие обострения ХОБЛ (n = 59)	
CAT	14,7 ± 0,34	19,2 ± 0,89	14,0 ± 0,33	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	2,4 ± 0,12	1,9 ± 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	298,5 ± 12,02	367,1 ± 1,97	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	3,1 ± 0,36	5,0 ± 0,09	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	66,3 ± 2,57	56,3 ± 0,97	60,0 ± 1,29	54,6 ± 1,31	43,3 ± 1,22	45,9 ± 2,04	41,2 ± 1,46	p < 0,0001 ¹
Изменение ОФВ1 в течение года, мл	64,9 ± 0,63	70,0 ± 1,78	64,1 ± 0,64	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}
ООЛ, %	172,1 ± 0,80	169,2 ± 0,92	172,6 ± 0,91	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}
ООЛ/ОЕЛ, %	45,3 ± 0,48	45,0 ± 0,77	45,4 ± 0,55	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}
РаО ₂ , мм рт. ст.	75,2 ± 0,62	60,3 ± 1,57	77,5 ± 0,35	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}
BODE	1,7 ± 0,08	3,0 ± 0,27	1,5 ± 0,06	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}
АКМ, %	111,5 ± 12,55	110,3 ± 9,12	110,8 ± 12,83	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}
СДЛА, мм рт. ст.	27,3 ± 0,67	42,0 ± 1,27	25,0 ± 0,48	25,4 ± 0,081	31,7 ± 0,043	20,6 ± 0,60	21,3 ± 0,40	19,7 ± 0,65	p < 0,0001 ^{2,4,5}
ЛСС, дин/с/см ⁻⁵	223,8 ± 9,91	419,4 ± 4,69	193,6 ± 8,47	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}
IVRT, мс	75,3 ± 0,09	77,5 ± 0,08	75,0 ± 0,31	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}
ТАРСЕ, мм	22,3 ± 1,11	22,2 ± 1,31	22,3 ± 1,12	22,3 ± 1,16	22,4 ± 2,17	22,2 ± 2,11	22,43 ± 2,21	22,2 ± 2,16	p = 0,9
Толщина передней стенки ПЖ, мм	4,5 ± 0,04	5,5 ± 0,5	4,3 ± 0,8	4,3 ± 0,43	4,6 ± 0,61	4,2 ± 0,15	4,3 ± 0,20	4,2 ± 0,21	p = 0,09
Индекс Tei	0,30 ± 0,03	0,35 ± 0,02	0,29 ± 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}
ПМ базальный уровень, перф. ед.	3,0 ± 0,04	2,18 ± 0,04	3,16 ± 0,033	2,9 ± 0,04	3,1 ± 0,07	4,7 ± 0,02	4,6 ± 0,02	4,7 ± 0,04	p < 0,0001 ^{2,3,4,5,6,7,8}
ТП ПМ наг. / ПМ исх.	5,6 ± 0,06	3,8 ± 0,01	5,9 ± 0,01	5,8 ± 0,05	5,4 ± 0,12	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 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.

Изучение частоты обострений ХОБЛ позволило выявить увеличение числа обострений, потребовавших госпитализации, в 1,9 раза у больных с коморбидным фенотипом относительно группы ХОБЛ; обострения, для купирования которых было необходимо назначение системных глюкокортикостероидов – в 2,0 раза, и уменьшение обострений, требующих только усиления бронхолитической терапии – в 2,2 раза.

Ультразвуковое исследование сердца позволило обнаружить у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ, преимущественно с тяжелой легочной гипертензией, структурные и функциональные изменения правых отделов сердца с развитием диастолической дисфункции правого желудочка, что проявлялось в тенденции к снижению показателя TAPSE, а также достоверном значении IVRT, ЛСС и СДЛА в сопоставлении с группой ХОБЛ (таблица 1).

Однонаправленные изменения касались также параметров площади правого предсердия, толщины передней стенки правого желудочка, диаметра выносящего тракта правого желудочка и, в наибольшей степени, индекса миокардиальной функции правого желудочка (Tei), имеющие наибольшие отклонения в 1,3 раза у больных фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ при наличии тяжелой легочной гипертензии. У больных фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ были выявлены сдвиги в параметрах системной гемодинамики, определяемые степенью тяжести легочной гипертензии: показатели дневной и ночной вариабельности систолического артериального давления превышали аналогичные показатели в группе АГ в 1,2 раза, скорость утреннего подъема систолического АД – в 1,7 раза, нарастание частоты неблагоприятного варианта суточного профиля АД «non-dipper» – в 1,4 раза ($p < 0,0001$).

Исследование структурно-функциональных показателей периферических сосудов свидетельствовало об ухудшении процессов микроциркуляции и ремоделирования при фенотипе ХОБЛ в сочетании с АГ, в наибольшей степени выраженных у больных с субфенотипом в условиях тяжелой легочной гипертензии. Так, значения базального показателя микроциркуляции и его параметров в пробе с нагреванием отличались от параметров в группе АГ в 2,5 и 2,0 раза соответственно, показатели ТИМ/Д в общей сонной артерии превышали аналогичные значения в группе АГ в 1,3 раза ($p < 0,0001$). При стратификации по частоте обострений показатели ТИМ/Д имели наибольшие значения в подгруппе ХОБЛ и АГ с частыми

обострениями, опережая в 1,25 раза аналогичные показатели в группе АГ.

Молекулярный эндотип хронической обструктивной болезни легких в сочетании с артериальной гипертензией. Изучение молекулярного эндотипа ХОБЛ в сочетании с АГ свидетельствовало о достоверном повышении концентрации маркеров системного воспаления при субфенотипе по частоте обострений ХОБЛ (таблица 2). При этом наибольшие изменения были зафиксированы при наличии тяжелой ЛГ и отличались от аналогичных значений в группе ХОБЛ: ФНО- α – в 1,5 раза, хемокина – в 1,2 раза, кардиотрофина – в 1,5 раза, MSP – в 1,13 раза, MMP-1 – в 1,2 раза и пентраксина 3 – в 1,6 раза при одновременном снижении уровня салустина- α в 1,8 раза ($p < 0,0001$).

Однонаправленные изменения в сторону повышения в крови уровня маркеров оксидативного стресса определялись в группе коморбидного течения заболеваний, в том числе при стратификации по частоте обострений. Наибольшие сдвиги касались субфенотипа ХОБЛ в сочетании с АГ при наличии тяжелой ЛГ, при котором показатели общего антиоксидантного статуса оказались снижены, по сравнению с группой ХОБЛ, в 1,2 раза, медь-цинк-зависимой супероксиддисмутазы (Cu/ZnSOD) – в 3,4 раза; показатели миелопероксидазы, 8-изо-простагландина F2 α , 8 OHdG имели повышенное значение в 1,5; 2,2 и 1,8 раза соответственно ($p < 0,0001$).

При фенотипе ХОБЛ в сочетании с АГ обнаружены повышенные, относительно группы АГ, уровни эндотелиальных вазоконстрикторов и прокоагулянтов, в том числе при стратификации по частоте обострений. Показатели эндотелиальной дисфункции имели наибольшие значения при субфенотипе с тяжелой ЛГ, растворимой сосудистой молекулы адгезии sVCAM 1, D-димеров, снижение оксида азота.

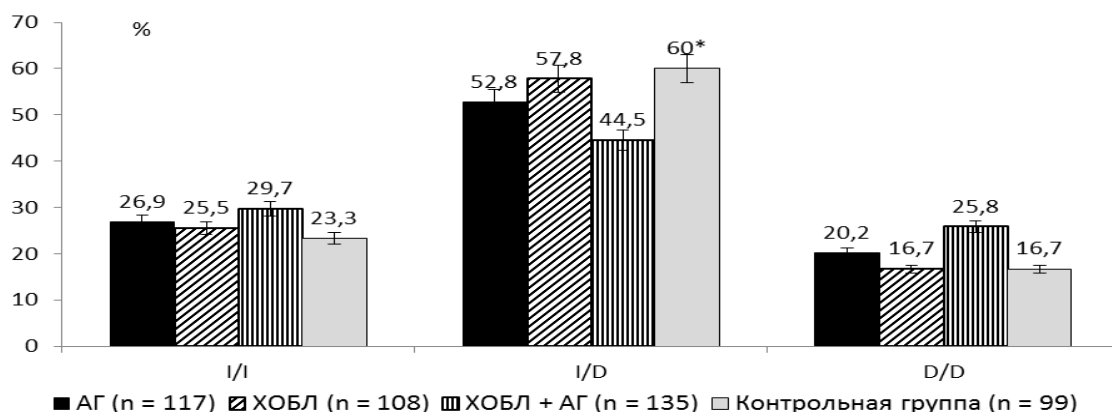
Аналогичные изменения были зафиксированы при исследовании маркеров активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы: при субфенотипе ХОБЛ в сочетании с АГ и тяжелой легочной гипертензией были отмечены повышенные, концентрации ангиотензина 1 и ангиотензина 2 – в 1,4 и 1,7 раза соответственно; при одновременном достоверном снижении фактора ингибируемого АПФ и вазодилататора 6-кето-простагландина F1 α ($p < 0,0001$).

Таблица 2 – Концентрации маркеров системного воспаления, оксидативного стресса, дисфункции эндотелия, активности ренин-ангиотензин-альдостероновой при фенотипе ХОБЛ в сочетании с АГ при стратификации по уровню легочной гипертензии и частоте обострений ХОБЛ

Показатель	АГ и ХОБЛ (n = 135)					АГ (n = 117)	ХОБЛ (n = 108)			p
	Все больные	СДЛА > 35 мм рт. ст. (n = 18)	СДЛА < 35 мм рт. ст. (n = 117)	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	27,0 ± 0,57	27,3 ± 0,31	28,1 ± 0,31	26,2 ± 0,40	18,4 ± 0,30	24,4 ± 0,29	25,9 ± 0,39	23,1 ± 0,34	> 0,0001 ¹
RANTES, пг/мл	74,6 ± 1,30	77,3 ± 3,27	74,2 ± 1,42	75,8 ± 1,88	73,6 ± 1,80	66,7 ± 0,58	69,8 ± 0,80	68,0 ± 1,10	71,3 ± 1,13	> 0,0001 ^{2,3,5,6}
Кардиотрофин, пг/мл	185,0 ± 5,30	202,4 ± 5,84	182,3 ± 11,44	194,9 ± 6,69	176,9 ± 7,84	132,3 ± 3,34	95,6 ± 1,71	94,3 ± 2,65	96,8 ± 2,24	> 0,0001 ^{2,3,4,5,6,7,9}
Салусин α, нг/мл	0,25 ± 0,004	0,16 ± 0,22	0,26 ± 0,028	0,23 ± 0,029	0,26 ± 0,004	0,29 ± 0,052	0,41 ± 0,006	0,42 ± 0,006	0,41 ± 0,009	> 0,0001 ^{2,3,4,5,6,7,8,9}
MSP, пг/мл	37,2 ± 0,29	36,2 ± 0,90	37,4 ± 0,30	37,0 ± 0,43	37,3 ± 0,38	32,0 ± 0,36	37,0 ± 0,37	37,4 ± 0,51	36,7 ± 0,53	> 0,0001 ^{2,3,5,6}
MMP 1, пг/мл	287,8 ± 1,84	289,5 ± 5,00	287,5 ± 1,98	288,7 ± 2,87	287,0 ± 2,38	249,9 ± 1,76	251,5 ± 1,93	250,8 ± 2,74	252,1 ± 2,72	> 0,0001 ^{2,3,4,5,6,7,8}
Пентраксин 3, нг/мл	233,2 ± 2,41	225,7 ± 5,32	234,3 ± 2,66	241,6 ± 3,42	222,9 ± 3,06	141,2 ± 1,50*	183,8 ± 22,23	185,7 ± 3,27	181,4 ± 3,05	> 0,0001 ¹
ОАС сыворотки, ммоль/л	1,36 ± 0,041	1,36 ± 0,118	1,36 ± 0,043	1,32 ± 0,060	1,39 ± 0,053	1,66 ± 0,019*	1,40 ± 0,045	1,40 ± 0,069	1,40 ± 0,061	p < 0,0001 ^{2,3,5,6}
Cu/ZnSOD, нг/мл	0,34 ± 0,010	0,32 ± 0,010	0,34 ± 0,012	0,31 ± 0,0054	0,36 ± 0,019	1,09 ± 0,001*	0,31 ± 0,004	0,30 ± 0,006	0,31 ± 0,006	p < 0,0001 ^{2,3,5,6,8,9}
Миелопероксидаза, нг/мл	1,80 ± 0,032	1,82 ± 0,088	1,80 ± 0,034	1,78 ± 0,047	1,83 ± 0,043	1,25 ± 0,023*	1,76 ± 0,035	1,76 ± 0,051	1,76 ± 0,048	p < 0,0001 ^{2,3,5,6}
8-изо-PGF2α, пг/мл	27,8 ± 0,65	29,3 ± 2,29	27,5 ± 0,66	28,4 ± 0,64	27,0 ± 1,20	13,3 ± 0,36	19,6 ± 0,34	19,8 ± 0,47	18,4 ± 0,49	p < 0,0001 ¹
8 OHdG, пг/мл	1,31 ± 0,016	1,35 ± 0,026	1,31 ± 0,019	1,33 ± 0,019	1,29 ± 0,026	0,76 ± 0,029	1,17 ± 0,014	1,20 ± 0,025	1,14 ± 0,016	p < 0,0001 ^{2,3,4,5,6,7,8}
Уротензин 2, нг/мл	0,45 ± 0,003	0,47 ± 0,03	0,42 ± 0,007	0,46 ± 0,009	0,45 ± 0,011	0,43 ± 0,008	0,40 ± 0,007	0,40 ± 0,012	0,40 ± 0,003	> 0,0001 ¹
Эндотелин 1, мкг/мл	7,63 ± 0,025	7,74 ± 0,021	7,61 ± 0,028	7,7 ± 0,023	7,5 ± 0,040	7,02 ± 0,030	5,61 ± 0,041	5,5 ± 0,015	5,7 ± 0,072	> 0,0001 ^{2,3,4,5,6}
Оксид азота, мкмоль/л	75,1 ± 6,47	55,33 ± 0,436	78,18 ± 0,695	71,1 ± 1,39	78,4 ± 1,05	87,1 ± 0,53	111,1* ± 0,55	110,1 ± 0,829	112,2* ± 0,658	> 0,0001 ^{2,3,4,5,6,7}
sVCAM 1, нг/мл	18,97 ± 0,239	17,02 ± 0,498	19,27 ± 0,255	19,80 ± 0,268	17,96 ± 0,381	16,13 ± 0,1	13,35 ± 0,062	13,38 ± 0,077	13,33 ± 0,094	> 0,0001 ^{2,3,4,5,6}
Д-димеры, нг/мл	2635,8 ± 29,56	2859,0 ± 116,0	2604,9 ± 31,53	2666,7 ± 44,24	2606,8 ± 40,03	2503,0 ± 29,61	2330,2 ± 31,57	2368,0 ± 39,28	2297,8* ± 63,5	< 0,0001 ^{2,3,4,5,6,7}
Ангиотензин 1, пг/мл	49,10 ± 0,409	51,23 ± 7,00	48,77 ± 0,454	48,65 ± 0,550	49,65 ± 0,611	37,11 ± 0,654	28,25* ± 0,502	28,72* ± 0,756	27,85 ± 0,674	> 0,0001 ^{2,3,4,5,6,7}
Ангиотензин 2, пг/мл	16,28 ± 0,347	23,36 ± 0,600	15,19 ± 0,275	15,12 ± 0,385	17,68 ± 0,562	13,71 ± 0,225	9,97* ± 0,130	10,11* ± 0,195	9,85* ± 0,174	> 0,0001 ^{2,3,4,5,6,7}
Активность АПФ, единиц ACE	43,60 ± 0,396	43,98 ± 1,040	43,54 ± 0,430	42,92 ± 0,560	44,41 ± 0,5380	53,71 ± 0,858	30,33* ± 0,927	29,94* ± 0,263	33,14* ± 1,599	> 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 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.

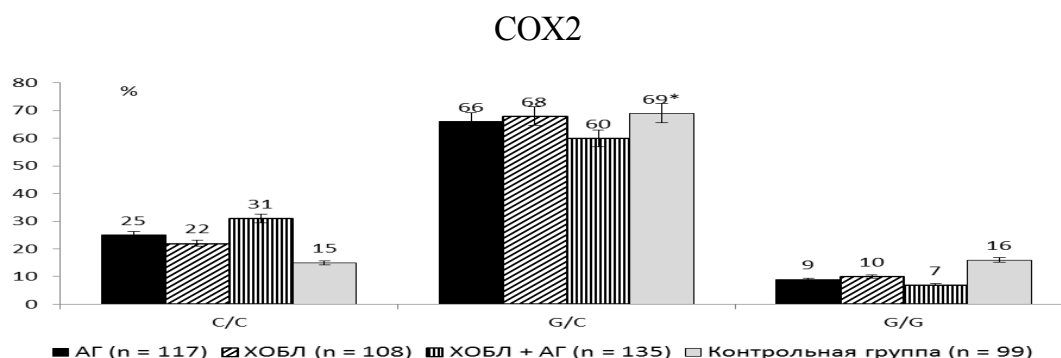
Генетические маркеры коморбидности при фенотипе хронической обструктивной болезни легких в сочетании с артериальной гипертензией. У больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ было установлено преобладание полиморфного варианта D/D гена ангиотензин-превращающего фермента, ассоциируемого с повышенным риском сердечно-сосудистых событий, который выявлялся в 1,5 и 1,3 раза чаще, чем в группах контроля и изолированной АГ соответственно (рисунок 2).

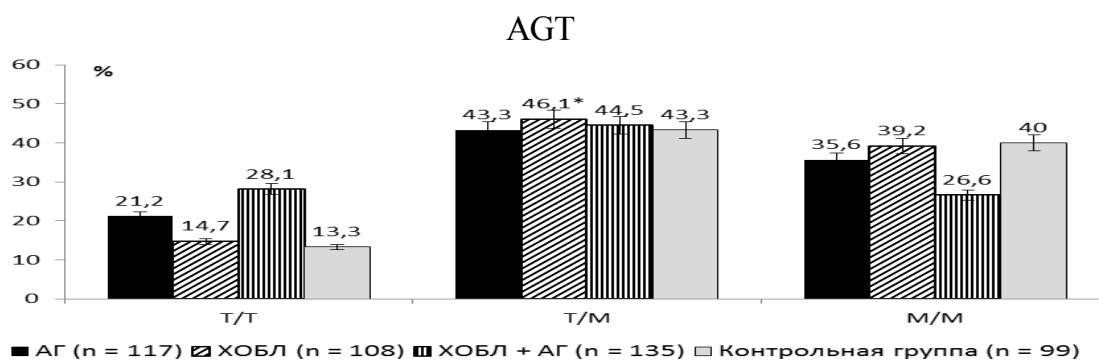


Примечание. *различия достоверны между группами p^1 – АГ; p^2 – ХОБЛ; p^3 – ХОБЛ + АГ; p^4 – условно здоровые лица; $p < 0,01$, $p < 0,05$.

Рисунок 2 – Частота полиморфных генотипов (rs4646994) гена ангиотензин-превращающего фермента (АСЕ) у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ

Результаты изучения генотипов полиморфного локуса гена циклооксигеназы указывали на высокий риск системного воспаления у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ, в связи с высокой частотой выявления варианта C/C, превышавшей показатели в группах контроля и изолированной АГ в 2,0 и 1,2 раза соответственно ($p < 0,0001$) (рисунок 3).



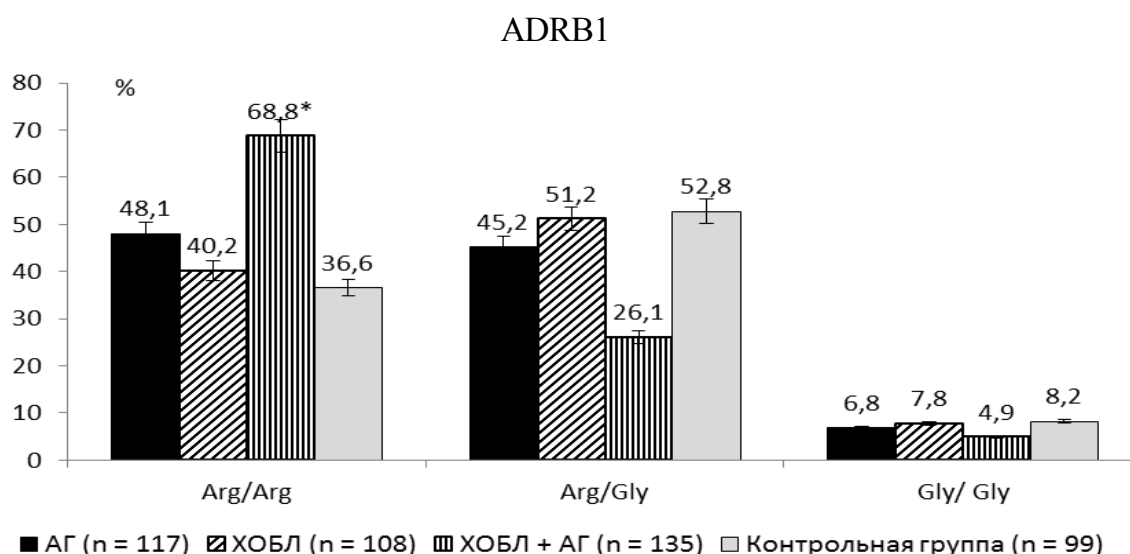


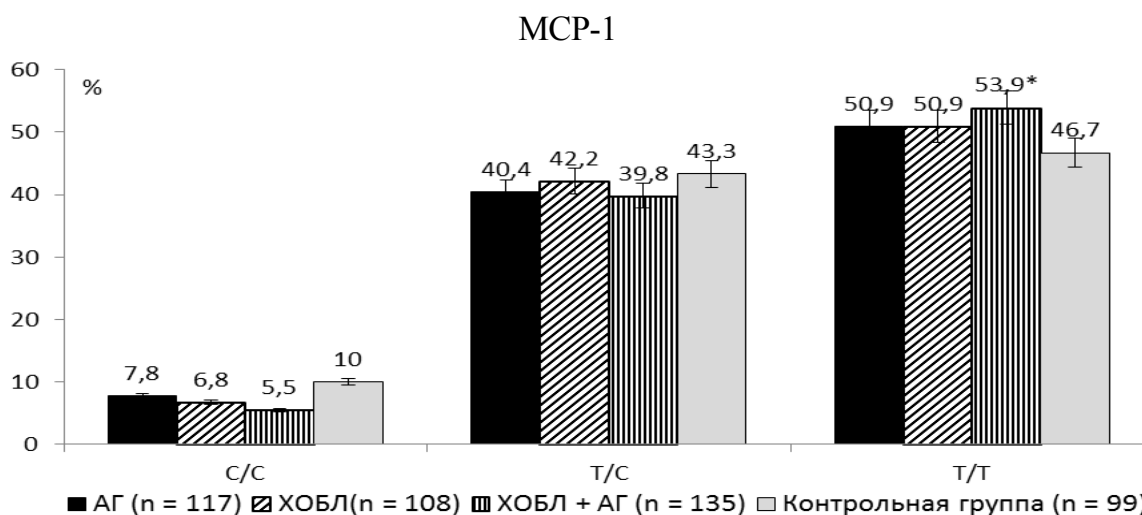
Примечание: *различия достоверны между группами p^1 – АГ; p^2 – ХОБЛ; p^3 – ХОБЛ+АГ; p^4 – контроль; $p < 0,01$, $p < 0,05$.

Рисунок 3 – Частота генотипов полиморфных вариантов генов
СОХ2 (циклооксигеназы) и АГТ (ангиотензиногена) у больных с фенотипом ХОБЛ в
сочетании с АГ

Однонаправленные сдвиги касались частоты выявления у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ полиморфного варианта Т/Т гена ангиотензиногена, опережавшей аналогичные показатели в группах контроля и изолированной АГ в 2,1 и 1,2 раза соответственно ($p < 0,0001$).

Частота полиморфного локуса Arg/Arg гена бета-1-адренергического рецептора у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ, ассоциированного с изменениями системной гемодинамики, оказалась выше соответствующих значений в группах контроля и изолированной АГ в 1,9 и 1,4 раза соответственно (рисунок 4).



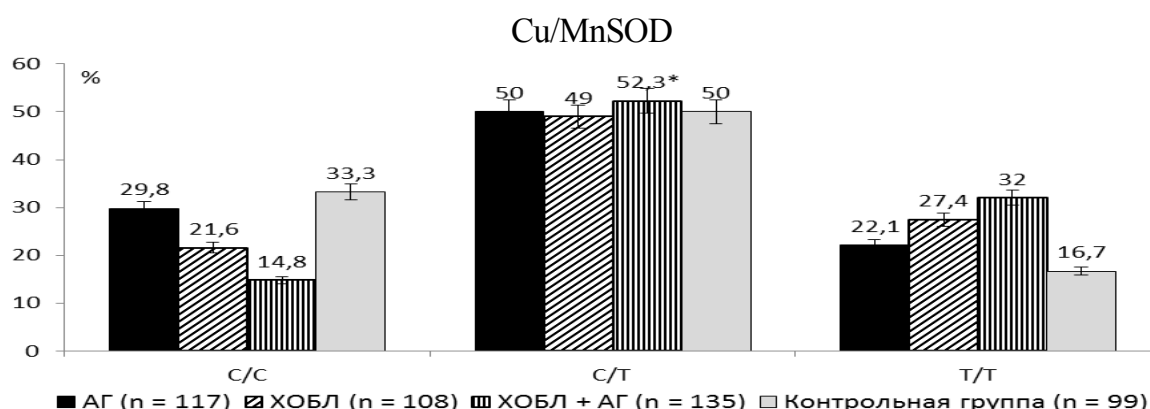
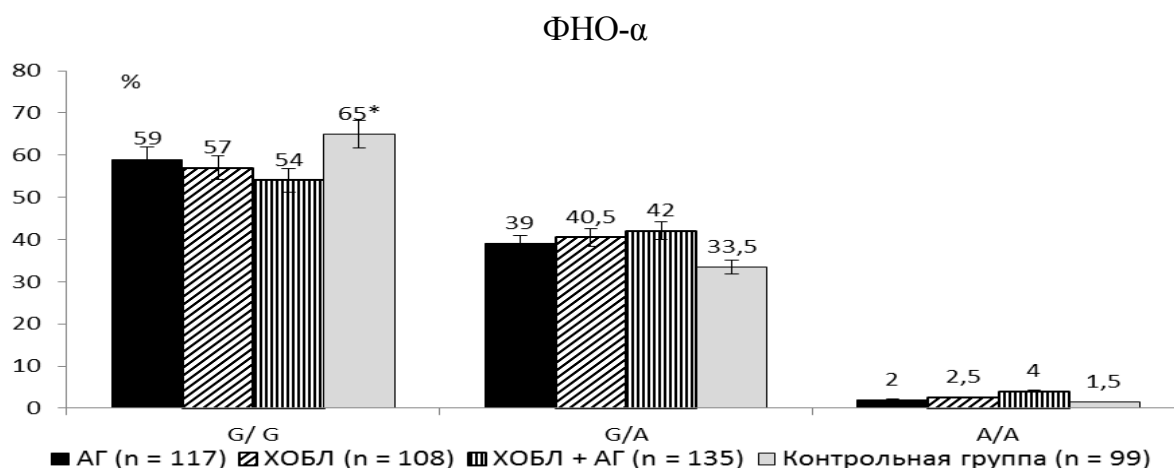


Примечание. *различия достоверны между группами p^1 – АГ ; p^2 – ХОБЛ; p^3 – ХОБЛ + АГ; p^4 – контроль; $p < 0,01$, $p < 0,05$.

Рисунок 4 – Частота встречаемости полиморфных вариантов генов β -1-адренергического рецептора (ADRB1) и моноцитарного хемотаксического фактора-1 (МСР-1) у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ

Полиморфный вариант Т/Т локуса С-2508Т (rs 1024611) гена моноцитарного хемотаксического фактора-1 (МСР-1), взаимосвязанный с процессами системного воспаления, был выявлен у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ, в 53,9 % случаев, что превышало показатели в группах контроля в 1,2 раза ($p < 0,0001$).

Однонаправленные изменения были зафиксированы при исследовании полиморфизма G-308А (rs1800629) гена фактора некроза опухолей, когда генотип А/А, ассоциируемый с увеличением в крови концентрации α -ФНО и эластазы лейкоцитов, выявлялся у пациентов с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ в 2,0 и 1,6 раза чаще, чем в группах изолированных АГ и ХОБЛ соответственно (рисунок 5). Полиморфный вариант Т/Т локуса Ala 16 Val (rs4880) гена медь-цинк супероксиддисмутазы, взаимосвязанный со сниженными параметрами общего антиоксидантного статуса, концентрации свободных радикалов, перекисей липидов, продуктов окисления белков, выявлялся при фенотипе ХОБЛ в сочетании с АГ в 32 % случаев, что достоверно превышало показатели в группах контроля и изолированной АГ в 1,9 и 1,2 раза соответственно ($p < 0,0001$).



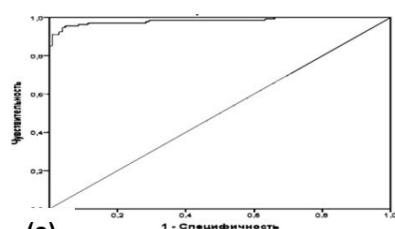
Примечание. * различия достоверны между группами p^1 – АГ; p^2 – ХОБЛ; p^3 – ХОБЛ + АГ; p^4 – контроль; $p < 0,01$, $p < 0,05$.

Рисунок 5 – Частота встречаемости полиморфных вариантов генов фактора некроза опухоли (ФНО- α) и медь-цинк супероксиддисмутаза (Cu/MnSOD) у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ

Диагностика и прогноз выживаемости при фенотипе ХОБЛ в сочетании с артериальной гипертензией. Многофакторный регрессионный анализ позволил выявить клинико-функциональные и молекулярные маркеры фенотипа ХОБЛ в сочетании с АГ при стратификации по частоте обострений (рисунок 6).

Разработаны дифференциальные уравнения фенотипа ХОБЛ в сочетании с АГ с учетом клинико-функциональных и молекулярных показателей многообразия, что позволило выделить комбинированные критерии диагноза. Так, для ХОБЛ в сочетании с АГ диагностические критерии основываются на частоте госпитализаций, показателях качества жизни, согласно анкеты SGRQ, толерантности к физической нагрузке по тесту шестиминутной ходьбы, показателях воздушного потока в легкие – отношения

остаточного объема легких к общей ёмкости легких, уровнях среднего давления в легочной артерии и парциальному напряжению кислорода в крови. Для ХОБЛ с частыми обострениями и в сочетании с АГ критериями явились: частота госпитализации, результаты опросника САТ, качество жизни, функциональная остаточная ёмкость легких, величина снижения объема форсированного выдоха и активная клеточная масса.

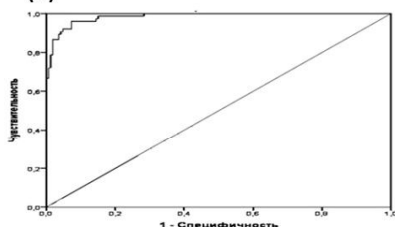


(а)

$$\text{ХОБЛ в сочетании с АГ} = 4,611 + 0,268 \cdot \text{госпитализации} + 0,015 \cdot \text{САТ} + 0,005 \cdot \text{SGRQ} + 0,037 \cdot \text{ООЛ/ОЕЛ} - 0,038 \cdot \text{АКМ} + 0,009 \cdot \text{СДЛА} - 0,023 \cdot \text{PaO}_2$$

(а)

При значении, большем 0,373, вероятность фенотипа ХОБЛ в сочетании с АГ 95,6 %, площадь под кривой чувствительность специфичность составила 0,97

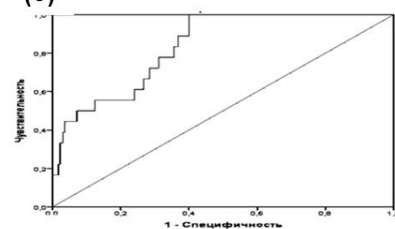


(б)

$$\text{ХОБЛ с частыми обострениями и в сочетании с АГ} = 0,128 + 0,583 \cdot \text{госпитализации} + 0,027 \cdot \text{САТ} + 0,005 \cdot \text{SGRQ} + 0,020 \cdot \text{ФОЕ} + 0,013 \cdot \text{снижение ОФВ1 \%} - 0,024 \cdot \text{АКМ}$$

(б)

При значении, большем 0,572, вероятность субфенотипа ХОБЛ и АГ с тяжелой ЛГ составила 89,3 %, площадь под кривой чувствительность специфичность — 0,96



(в)

$$\text{ХОБЛ с тяжелой ЛГ и в сочетании с АГ} = 1,833 - 0,161 \cdot \text{госпитализации} + 0,002 \cdot \text{SGRQ} - 0,003 \cdot \text{ТШХ} - 0,007 \cdot \text{ООЛ/ОЕЛ} + 0,006 \cdot \text{СДЛА} - 0,009 \cdot \text{PaO}_2$$

(в)

При значении решения уравнения, большем 0,094, вероятность фенотипа ХОБЛ в сочетании с АГ 83,3 %, площадь под кривой чувствительность специфичность составила 0,84

Рисунок 6 – Регрессионный межсистемный анализ

По результатам исследования установлены дополнительные клинические, функциональные и молекулярные диагностические критерии фенотипа ХОБЛ в сочетании с АГ и его субфенотипов (рисунок 7).

Длительное проспективное наблюдение в сравниваемых группах позволило построить модель по общей выживаемости, которая при субфенотипе ХОБЛ в сочетании с АГ в условиях тяжелой ЛГ оказалась наименьшей из всех исследуемых подгрупп и равнялась 73,8 %, статистически достоверно отличаясь от других групп ($p < 0,0001$) (рисунок 8).

Низкие показатели выживаемости в связи с сердечно-сосудистыми событиями были также выявлены при субфенотипе с тяжелой ЛГ (рисунок 9).

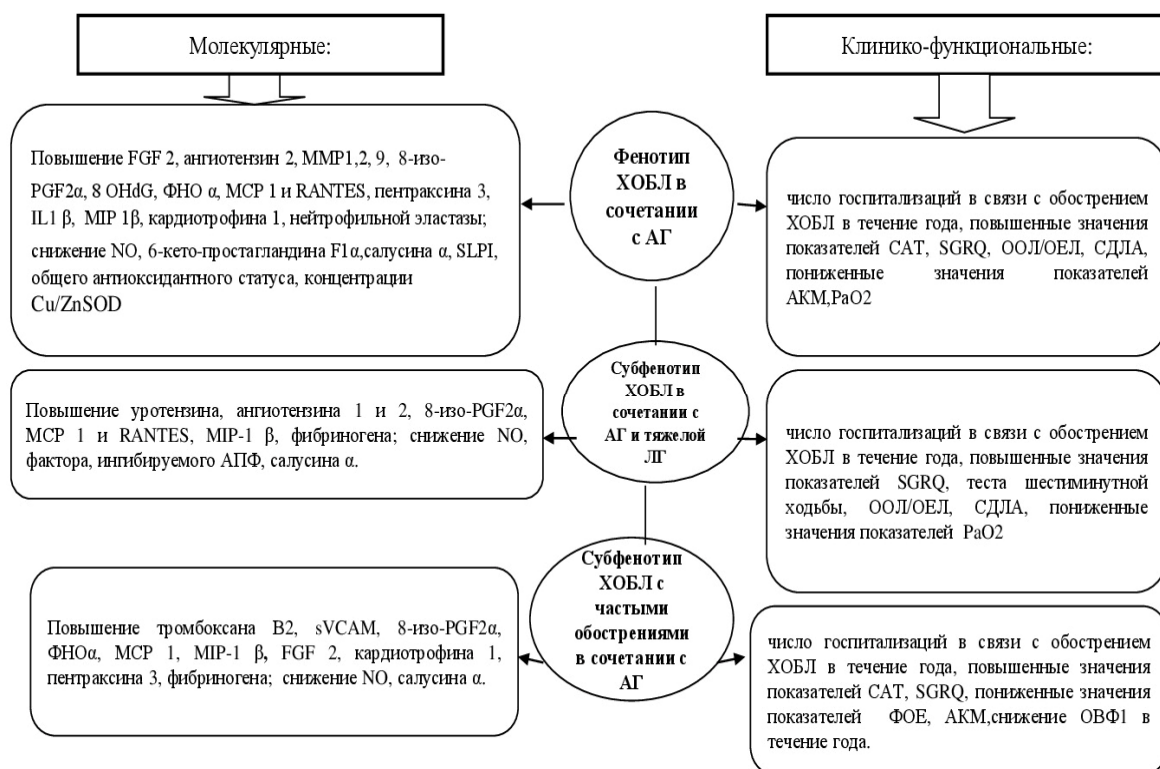


Рисунок 7 – Дополнительные диагностические критерии клиничко-функциональных и молекулярных нарушений при фенотипе ХОБЛ в сочетании с АГ

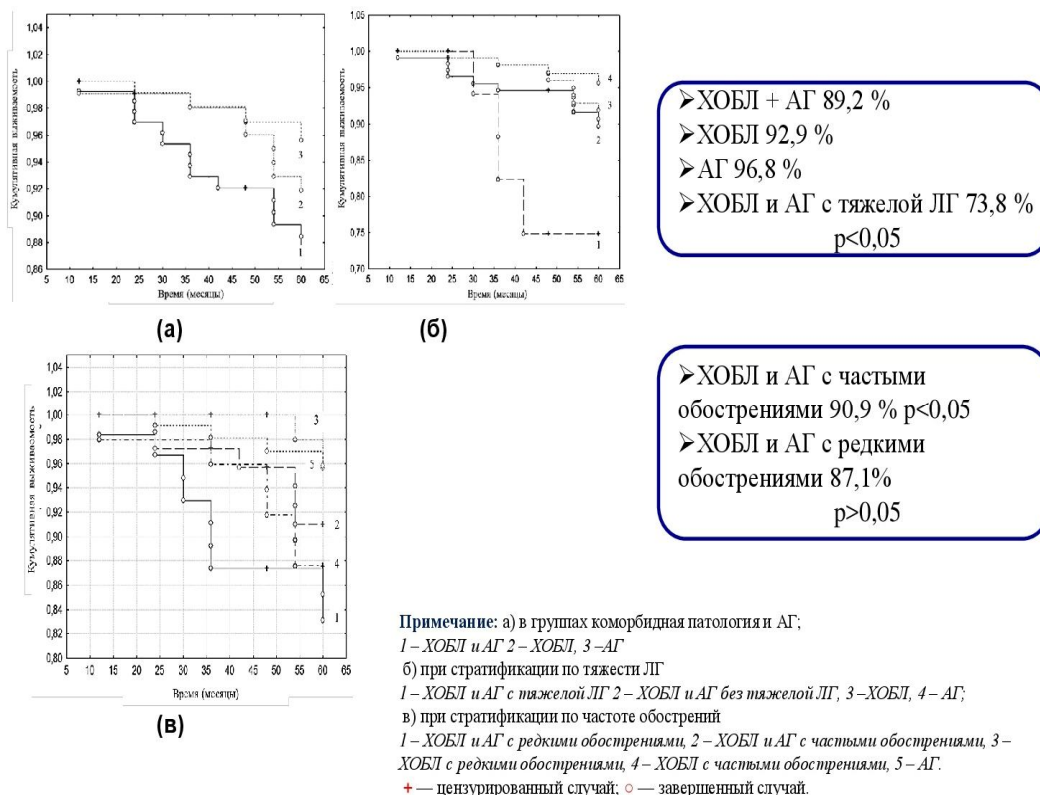


Рисунок 8 – Общая пятилетняя выживаемость больных ХОБЛ в сочетании с АГ при стратификации по уровню ЛГ и частоте обострений

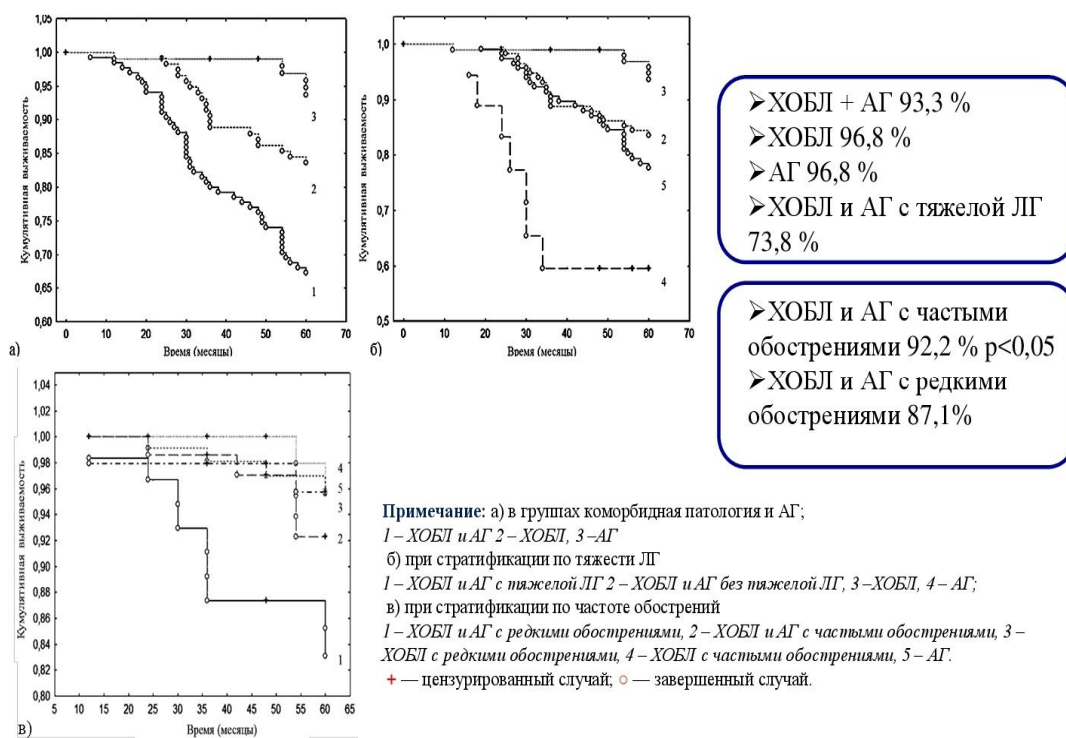


Рисунок 9 – Пятилетняя выживаемость больных ХОБЛ в сочетании с АГ в связи с сердечно-сосудистыми осложнениями при стратификации по уровню ЛГ и частоте обострений

Оптимизация медикаментозного лечения ХОБЛ с учетом фенотипических особенностей коморбидности с артериальной гипертензией. Обоснована необходимость включения аклидиния бромид и телмисартана ингибитора ангиотензиновых рецепторов 1 типа ангиотензина 2. Комбинированная в течение 6 месяцев терапия у больных коморбидным фенотипом ХОБЛ и АГ с тяжелой ЛГ привела к величине прироста парциального напряжения кислорода в артериальной крови в 1,3 раза (с 60,7 мм рт. ст. $\pm$ 1,99 мм рт. ст. до 78 мм рт. ст. $\pm$ 1,05 мм рт. ст., $p < 0,0001$), в группе ХОБЛ в сочетании с АГ без тяжелой ЛГ (с 76,2 мм рт. ст. $\pm$ 0,69 мм рт. ст., до 88,4 мм рт. ст. $\pm$ 0,76 мм рт. ст., $p > 0,0001$), наименьший – в группе ХОБЛ без АГ (с 84,0 мм рт. ст. $\pm$ 1,04 мм рт. ст. до 92,8 мм рт. ст. $\pm$ 1,17 мм рт. ст., $p > 0,0001$). Комбинированная терапия оказала позитивное воздействие на параметры центральной и периферической гемодинамики, улучшив достоверно показатели базальной микроциркуляции в 2,1 раза (2,58 перф. ед. $\pm$ 0,171 перф. ед. в сравнении 5,54 перф. ед. $\pm$ 0,159 перф. ед.), снизив параметры вариабельности САД в дневное и ночное время (с 18,2 мм рт. ст. $\pm$ 0,02 мм рт. ст. до 14,9 мм рт. ст. $\pm$ 0,05 мм рт. ст.) в 1,2 раза $p < 0,0001$. В группе

субфенотипа с тяжелой легочной гипертензией выявлено снижение частоты «non-dipper» в 6 раз (с 66,6 до 11,1 %) и увеличение «dipper» в 3,5 раза ($p < 0,0001$). Сочетание аклидиния бромида и телмисартана в 2,8 раза снижало выраженность клинических проявлений согласно опросника mMRC, наибольшее снижение СДЛА наблюдали в подгруппе ХОБЛ в сочетании с АГ с тяжелой ЛГ – в 1,3 раза (с 43,6 мм рт. ст. $\pm$ 2,11 мм рт. ст. до 33,1 мм рт. ст. $\pm$ 2,06 мм рт. ст.), $p < 0,0001$. На снижение СДЛА, вероятно, оказали влияние оба компонента терапии: бронходилататор – за счет улучшения вентиляции легких и снижения гипоксемии, блокатор АТ1 рецепторов – за счет ограничения влияния РААС на сосуды малого круга кровообращения. Аклидиний бромида увеличивал пре- и постбронходилататорную ОФВ1 по сравнению с исходным уровнем у больных при фенотипе ХОБЛ в сочетании с АГ. Прирост пребронходилататорного ОФВ1 ($66,6 \% \pm 2,13 \%$ в сравнении с $73,1 \% \pm 2,00 \%$), $p < 0,0001$, может быть объяснен эффективной бронходилатацией аклидинином бромида. После лечения в подгруппе больных ХОБЛ в сочетании с АГ с тяжелой ЛГ, получавших аклидиний, наблюдали достоверно большие значения постбронходилататорной ОФВ1, чем в других исследуемых подгруппах ($p = 0,0001$), 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. Наибольшее уменьшение одышки – основного симптома фенотипа ХОБЛ в сочетании с АГ, ассоциированной с гипоксемией и ЛГ, наблюдали у больных ХОБЛ в сочетании с АГ через 6 месяцев.

Терапия аклидинином и телмисартаном уменьшала частоту всех обострений и обострений, требующих госпитализации у больных ХОБЛ в сочетании с АГ. Потребность в бронхолитиках короткого действия снизилась в результате лечения во всех группах, у больных ХОБЛ в сочетании с АГ достоверно больше в 3,6 раза снижение числа доз сальбутамола на 1 больного в день ($p < 0,0001$). Получены достоверные (в 1,3 раза) результаты теста шестиминутной ходьбы ($292,0 \text{ м} \pm 14,53 \text{ м}$ в сравнении $373,1 \text{ м} \pm 15,78 \text{ м}$), что положительно сказывалось на качестве жизни больных по данным опросника SGRQ ($71,1 \pm 3,80$ балла в сравнении $60,7 \pm 4,09$ балла) ($p < 0,0001$).

Статистически достоверно показано, что лечение с применением аклидиния

бромид и телмисартана способствовало снижению концентраций маркеров системного воспаления и оксидативного стресса, в том числе: уротензина 2 – в 2,1 раза (с $0,48 \text{ нг/мг} \pm 0,08 \text{ нг/мг}$ до $0,23 \text{ нг/мг} \pm 0,03 \text{ нг/мг}$), 8-изо-PGF 2α – в 1,9 раза (с $29,3 \text{ пг/мл} \pm 2,3 \text{ пг/мл}$ до $15,1 \text{ пг/мл} \pm 2,4 \text{ пг/мл}$), МСР-1 – в 1,15 раза (с $182,1 \text{ пг/мл} \pm 16,4 \text{ пг/мл}$ до $158,4 \text{ пг/мл} \pm 19,6 \text{ пг/мл}$), ФНО- α – в 1,17 раза (с $27,2 \text{ пкг/мл} \pm 4,1 \text{ пкг/мл}$ до $23,1 \text{ пкг/мл} \pm 5,7 \text{ пкг/мл}$), $p < 0,0001$.

Результаты проведенного исследования позволили доказать необходимость выделения фенотипа ХОБЛ в сочетании с АГ на основе клинико-функциональных и молекулярно-генетических особенностей взаимного влияния нозологических форм и обосновать необходимость дополнительных критериев дифференцированной диагностики, длительной эффективной терапии. Перспективным является дальнейшее изучение молекулярных и генетических маркеров, обеспечивающих основу клиники фенотипа, подходы к диагностике, персонализированному лечению при коморбидных формах.

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 ОФВ 1 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 F1 α и медь-цинк зависимой супероксиддисмутазы; гиперактивации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с повышением уровней уротензина, ангиотензина 1 и 2; нарастания оксидативного стресса: 8-изо-простагландина F2 α , 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 1 β , 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 тромбксана B2, растворимой сосудистой молекулы адгезии, 8-изо-простагландина F2 α , фактора некроза опухоли α , моноцитарного хемотоксического белка 1, макрофагального белка воспаления 1 β , 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 полиморфных вариантов 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 супероксиддисмутаза 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 специфичность 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 F1 α , салусина α , антипротеазы SLPI, 8-изо-PGF2 α , 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-PGF2 α , 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, РаО₂, АКМ, толщины 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 F1 α , салусина α , антипротеазы SLPI, 8-изо-PGF2 α , 8 OHdG, Cu/ZnSOD, ФНО α , MCP 1 и RANTES, пентраксина 3 и фибриногена, FGF 2, кардиотрофина 1, MMP 1,2 и 9, нейтрофильной эластазы.

2. Для определения особенностей субфенотипа ХОБЛ при наличии тяжелой легочной гипертензии в сочетании с АГ необходимо исследовать уровень СДЛА, РаО₂, ТШХ, SGRQ, ООЛ/ОЕЛ, толщину передней стенки правого желудочка, IVRT, Tei, концентрации уротензина, ангиотензина 1 и 2, 8-изо-PGF2 α , 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 в сочетании с АГ необходимо исследовать SGRQ, ООЛ/ОЕЛ, АКМ, снижение ОФВ1 % в течение года, ИММЛЖ, ТИМ/Д, 8-изо-PGF2 α , тромбоксана В2, кардиотрофина 1, пентраксина 3, NO, салусина α , sVCAM, ФНО α , MCP 1, MIP-1 β , FGF 2.

3. Для прогноза общей выживаемости у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ необходимо исследовать РаО₂, 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 , MMP 9 и 8-изо-PGF2 α .

5. Комбинированная терапии аклидиниум бромидом 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, параметров вариабельности САД и ДАД, базального уровня ПМ, концентрации уротензина 2, 8-изо-PGF2 α и MCP.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Шпагина, Л. А. Современные аспекты диагностики и лечения коморбидных форм артериальной гипертензии и хронической обструктивной болезни легких: **монография** / Л. А. Шпагина, О. Н. Герасименко, **И. С. Шпагин**. – Новосибирск : изд-во «Апельсин», 2012. – 221 с.

2. Особенности клинико-функциональных параметров сердца, сосудов и микроциркуляции у больных артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких / **И. С. Шпагин** [и др.] // **Бюллетень сибирской медицины (г. Томск)**. – 2010. – Т. 9, № 6. – С. 56–61.

3. Клинико-функциональные и молекулярно-генетические особенности хронической обструктивной болезни легких в условиях высокого профессионального риска / Л. А. Шпагина [и др., в т. ч. **И. С. Шпагин**] // **Пульмонология**. – 2012. – № 4.

4. Профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких с позиций молекулярно-генетических исследований / Л. А. Шпагина [и др., в т. ч. **И. С. Шпагин**] // **Бюллетень физиологии и патологии дыхания**. – 2013. – № 49. – С. 8–15.

5. **Шпагин И.С.** Системный гемостаз и ремоделирование сосудов при кардиореспираторной патологии: подходы к лечению [Электронный ресурс] / **И.С. Шпагин**, О. Н. Герасименко, Л. А. Шпагина // **Медицина и образование в**

Сибири (электронный журнал). – 2013. – № 3. – Режим доступа: http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=986

6. Генетические аспекты профессиональной хронической обструктивной болезни легких при действии различных факторов риска / Л. А. Шпагина [и др., в т. ч. **И. С. Шпагин**] // **Медицина труда и промышленная экология.** – 2014. – № 3. – С. 40–44.

7. Суточный профиль артериального давления и состояние вегетативной нервной системы у пациентов старших возрастных групп с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией / , Я. М. Аличева [и др., в т. ч. **И. С. Шпагин**] // **Сибирский медицинский журнал (г. Томск).** – 2014. – № 1. – С. 43–47.

8. Полиморфизм генов предрасположенности при хронической обструктивной болезни легких в сочетании с артериальной гипертензией у лиц геронтологического возраста / Л. А. Шпагина [и др., в т. ч. **И. С. Шпагин**] // **Российский кардиологический журнал.** – 2014. – № 4 (108): 65–74.

9. Ремоделирование периферических сосудов и сердца в условиях комбинированной терапии артериальной гипертензии в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких / Л. А. Шпагина [и др., в т. ч. **И. С. Шпагин**] // **Российский кардиологический журнал.** – 2014. – № 1. – С. 95–100.

10. Особенности нутригенетического статуса пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких в условиях высокого профессионального риска / О. Н. Герасименко [и др., в т. ч. **И. С. Шпагин**] // **Медицина труда и промышленная экология.** – 2015. – № 9. – С. 44.

11. Сухатерина, Н. А. Новые маркёры нутритивного статуса при артериальной гипертензии и хронической обструктивной болезни легких / Н. А. Сухатерина, **И. С. Шпагин**, О. Н. Герасименко // **Медицина и образование в Сибири (электронный журнал).** – 2015. – № 6. – Режим доступа: <http://www.ngmu.ru/cozo/mos/search/result.php?type=auth/>.

12. Нутритивный статус при артериальной гипертензии и в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких / **И. С. Шпагин** [и др.] // **Медицина и образование в Сибири (электронный журнал).** – 2015. – № 6. – Режим доступа: http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=2002

13. Клинико-нутритивные и метаболические особенности коморбидного

фенотипа хронической обструктивной болезни легких и артериальной гипертензии / **И. С. Шпагин** [и др.] // **Сибирский научный медицинский журнал.** – 2016. – Т. 36, № 5. – С. 69–75.

14. Шпагин И.С. Хроническая обструктивная болезнь легких в сочетании с эссенциальной артериальной гипертензией: клинико-функциональные и молекулярно-генетические особенности / **И. С. Шпагин** [и др.] // **Вестник современной клинической медицины.** – 2016. – Т. 9, № 4. – С. 56–65.

15. Дифференцированная терапия различных фенотипов хронической обструктивной болезни легких / Л. А. Шпагина [и др., в т. ч. **И. С. Шпагин**] // **Пульмонология.** – 2016. – Т. 26, № 6. – С. 681–693.

16. Герасименко, О. Н. Ранняя диагностика нутритивных нарушений при хронической обструктивной болезни легких в сочетании с артериальной гипертензией у работающих в условиях малой подвижности / О. Н. Герасименко, **И. С. Шпагин**, В. А. Дробышев // **Медицина труда и промышленная экология.** – 2017. – № 9. – С. 47.

17. Герасименко, О. Н. Роль адипоцитокинов в комплексной оценке пищевого статуса при сочетании артериальной гипертензии и хронической обструктивной болезни легких / О. Н. Герасименко, Н. А. Сухатерина, **И. С. Шпагин** // **Вопросы питания.** – 2017. – Т. 86, № 4. – С. 28–37

18. Прогноз выживаемости при фенотипе хронической обструктивной болезни лёгких в сочетании с артериальной гипертензией / **И. С. Шпагин** // **Вестник современной клинической медицины.** – 2017. – Т. 10, № 6. – С. 56–65.

19. Шпагина, Л. А. Профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких: фенотипические характеристики / Л. А. Шпагина [и др., в т. ч. **И. С. Шпагин**] // **Медицина труда и промышленная экология.** – 2017. – № 3. – С. 47–53.

20. Пат. № 2 620 566 С 1 Российская Федерация. МПК 51 G01N 33/50. Способ прогнозирования развития коморбидной формы артериальной гипертензии и хронической обструктивной болезни легких/ Л. А. Шпагина [и др., в т. ч. **И. С. Шпагин**]; Новосибирский государственный медицинский университет. – заявл. № 20216139063; опубл. 26.05.2017. – Бюл. 15. – 19 с.

21. Шпагина, Л. А. Клинико-функциональные особенности профессиональной хронической обструктивной болезни легких / Л. А. Шпагина, **И. С. Шпагин**, О. Н. Герасименко // **Терапевт.** – 2017. – № 3. – С. 56–60.

22. Особенности метаболических нарушений при хронической обструктивной болезни легких в сочетании с артериальной гипертензией / О. Н. Герасименко [и др.; в т. ч. **И. С. Шпагин**] // Неинфекционные заболевания и здоровье населения России : материалы Всероссийской научно-практической конференции // Профилактическая медицина. – 2015. – Том 18, № 2 (выпуск 2) – С. 27–28.

23. Адипоцитокиновая активность жировой ткани при коморбидном течение артериальной гипертензии в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких / О. Н. Герасименко [и др.; в т. ч. **И. С. Шпагин**] // Вопросы питания. Фундаментальные и прикладные аспекты нутрициологии и диетологии. Качество пищи : Материалы 16-го Всероссийского конгресса нутрициологов и диетологов с международным участие // Вопросы питания. – 2016. – № 2 (Том 85). – С. 46-47.

24. Сухатерина, Н. А. Математическая модель прогнозирования нутритивных нарушений при артериальной гипертензии в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких / Н. А. Сухатерина [и др.; в т. ч. **И. С. Шпагин**] // Актуальные вопросы медицинской реабилитации: инновационные технологии, диетология, традиционные аспекты : материалы 14-й научно-практической конференции. – Новосибирск, 2016. – С. 90–91.

25. Shpagin, I. Features of endothelial dysfunction in patients with COPD in combination with arterial hypertension / I. Shpagin, A. Shabalin, O. Gerasimenko // European respiratory society annual congress abstract book. – Stockholm, Sweden, 2007. – E4522.

26. Genetic variability and occupational chronic obstructive pulmonary disease in subjects exposed to different environmental factors / L. A. Shpagina [et. al.; I. S. Shpagin] // ERS international congress: abstract book. – Munich, 2014, available frpm. – Режим доступа: URL:<http://www.ers-education.org/events/international-congress.aspx?idParent=132756>

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	– артериальная гипертензия
АКМ	– активно-клеточная масса
АПФ	– ангиотензинпревращающий фермент
ВАШ	– визуальная аналоговая шкала
ДАД	– диастолическое артериальное давление
ЛГ	– легочная гипертензия
ЛСС	– легочное сосудистое сопротивление
ММР	– матричные металлопротеиназы (matrix metalloproteinases)
МСР	– моноцитарный хемотаксический фактор (monocyte chemoattractant protein)
ОАС	– общий антиоксидантный статус
ОЕЛ	– общая емкость легких

ООЛ	– остаточный объем легких
ОФВ1	– объем форсированного выдоха за первую секунду маневра форсированного выдоха
ОФВ1/ФЖЕЛ	– отношение объема форсированного выдоха за первую секунду и форсированной жизненной емкости легких
ПЖ	– правый желудочек
ПМ	– показатель микроциркуляции
РААС	– ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РaO ₂	– парциальное давление кислорода
САД	– систолическое артериальное давление
СДЛА	– систолическое давление в легочной артерии
СПАД	– суточный профиль артериального давления
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
ТИМ/Д	– соотношение толщины интима-медиа к диаметру сосуда
ТШХ	– тест шестиминутной ходьбы
ФЖЕЛ	– форсированная жизненная емкость легких
ФНО-α	– фактор некроза опухоли альфа
ФОЕ	– функциональная остаточная ёмкость лёгких
ХОБЛ	– хроническая обструктивная болезнь легких
ACE	ангиотензин-превращающий фермент
AGT	– ген, кодирующий ангиотензиноген
8-изо-PGF _{2α}	– 8-изо-простагландин F _{2α} (8-изопростан, 8-изо-PGF _{2α})
CAT	– оценочный тест хронической обструктивной болезни (Chronic Obstructive Pulmonary Disease sssessment Test)
COX	– циклооксигеназа
Cu/ZnSOD	– супероксиддисмутаза
ESC	– Европейское общество кардиологов (European Society of Cardiology)
ESH	– Европейское общество по артериальной гипертонии (European Society of Hypertension)
FGF	– фактор роста фибробластов
GOLD	– Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease)
IL	– интерлейкин
IVRT	– период изоволюмической релаксации (isovolumic relaxation time)
MCP	– фактор хемотаксиса моноцитов (monocyte chemoattractantprotein)
MIF	– фактор подавления миграции макрофагов (Macrophage migration Inhibitory Factor)
MIP	– макрофагальный воспалительный пептид
mMRC	– вопросник Британского медицинского совета (Modified British Medical Research Council)
MnSOD	– марганец-зависимая супероксиддисмутаза
Non-dipper	– суточный индекс артериального давления менее 10% и внешняя форма профиля без ночного углубления
RANTES	– Regulated on Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted - хемокин , выделяемый Т-клетками при активации–
ROC	– receiver operating characteristic (рабочая характеристика приёмника)
SGRQ	– St.George'sRespiratoryQuestionnaire (опросник для больных с респираторными заболеваниями госпиталя Святого Георгия)
sVCAM-1	– сосудистая молекула адгезии