

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

На правах рукописи

Абилдаева Анна Анатольевна

**ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ  
ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ С  
ЧАСТЫМИ ОБОСТРЕНИЯМИ**

3.1.18. Внутренние болезни

Диссертация на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, доцент  
Хидирова Людмила Даудовна

Новосибирск – 2025

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ. ....	6
ГЛАВА 1 КОМОРБИДНОСТЬ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ: ОБЩИЕ ФАКТОРЫ, ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ, КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ И ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ). ....	17
1.1 Хронические неинфекционные заболевания. Артериальная гипертензия и хроническая обструктивная болезнь легких: распространенность, коморбидное течение и медико-социальное значение. ....	17
1.2 Общность факторов риска и патогенетических механизмов артериальной гипертензии и хронической обструктивной болезни легких. ....	22
1.3 Психосоматические аспекты коморбидного течения артериальной гипертензии и хронической обструктивной болезни легких. ....	26
1.4 Возможности терапии артериальной гипертензии в условиях коморбидности с хронической обструктивной болезнью легких. ....	28
1.5 Актуальность изучения приверженности к лечению у пациентов с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких. ....	32
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. ....	36
2.1 Дизайн исследования, клиническая характеристика больных. ....	36
2.2 Клинические методы исследования. ....	43
2.3 Лабораторные методы исследования. ....	48
2.4 Инструментальные методы исследования. ....	49
2.4.1 Суточное мониторирование артериального давления. ....	49
2.4.2 Пульсоксиметрия. ....	50
2.4.3 Спирография. ....	50
2.4.4 Бодиплетизмография. ....	50
2.4.5 Эхокардиография. ....	51

2.5 Метод оценки тревожно-депрессивного состояния. . . . .	51
2.5.1 Госпитальная шкала тревоги и депрессии «HADS» . . . . .	51
2.5.2 Шкала Гамильтона для оценки депрессии (HDRS) . . . . .	53
2.6 Метод оценки приверженности к терапии. . . . .	54
2.7 Методы статистического анализа. . . . .	55
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. . . . .	58
3.1 Клинико-функциональные особенности течения артериальной гипертензии при частых обострениях хронической обструктивной болезни легких. . . . .	58
3.1.1 Оценка клинических проявлений у больных артериальной гипертензией при хронической обструктивной болезни легких с частыми обострениями. . . . .	58
3.1.2 Кардиометаболический профиль и почечная функция при артериальной гипертензии и хронической обструктивной болезни легких с частыми обострениями. . . . .	67
3.1.3 Оценка гемодинамических и морфофункциональных показателей у больных артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких с частыми обострениями. . . . .	76
3.1.4 Оценка респираторных проявлений у больных артериальной гипертензией при хронической обструктивной болезни легких с частыми обострениями. . . . .	80
3.1.5 Изучение качества жизни у больных артериальной гипертензией с частыми обострениями хронической обструктивной болезни легких. . . . .	83
3.2 Психосоматический статус больных артериальной гипертензией при хронической обструктивной болезни легких с частыми обострениями. . . . .	89
3.3 Взаимосвязь тревожно-депрессивных расстройств с морфофункциональными и гемодинамическими показателями в группах. . . .	94
3.4 Сравнительный анализ в группах в зависимости от возраста, гендерных характеристик и социального статуса. . . . .	97

3.5 Изучение приверженности к лечению пациентов с артериальной гипертензией и частыми обострениями хронической обструктивной болезни легких. ....	101
3.5.1 Изучение приверженности к антигипертензивной терапии. ....	101
3.5.2 Оптимизация медикаментозной терапии у пациентов с артериальной гипертензией и частыми обострениями хронической обструктивной болезни легких с учетом приверженности к лечению. ....	109
3.6 Персонафицированный алгоритм формирования групп риска неблагоприятного фенотипа артериальной гипертензии при ее сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. ....	124
3.6.1 Исследование предикторов прогностически неблагоприятного фенотипа артериальной гипертензии при хронической обструктивной болезни легких. ....	124
3.6.2 Построение ансамбля деревьев для выявления неблагоприятного фенотипа артериальной гипертензии при хронической обструктивной болезни легких. ....	129
3.6.3 Сравнение модели многофакторной логистической регрессии и ансамбля деревьев XGboost. ....	134
3.7 Алгоритм диспансерного наблюдения коморбидного больного артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких с частыми обострениями. ....	135
ГЛАВА 4 АНАЛИЗ И ОБОБЩЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ (ОБСУЖДЕНИЕ). ....	146
ЗАКЛЮЧЕНИЕ. ....	155
ВЫВОДЫ. ....	160
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ. ....	162
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ. ....	163
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ. ....	165

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА. ....	188
ПРИЛОЖЕНИЕ А (справочное) Анкета для оценки социального статуса пациента. ....	192
ПРИЛОЖЕНИЕ Б (справочное) Анкета выявления причин низкой приверженности к лечению. ....	193

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность избранной темы

Хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ) остаются одной из основных причин смертности и инвалидизации населения в России и мире. Среди них ведущие позиции по распространённости и медицинской значимости занимают артериальная гипертензия (АГ) и хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) [27, 187]. Согласно данным эпидемиологических исследований, сочетание АГ и ХОБЛ наблюдается у 38–50 % пациентов старших возрастных групп (55–74 года), что значительно отягощает клиническое течение обеих нозологий и увеличивает риск развития сердечно-сосудистых и дыхательных осложнений [2, 44, 46].

Сопутствующее течение АГ и ХОБЛ сопровождается взаимным потенцированием патогенетических механизмов – системным воспалением, оксидативным стрессом, эндотелиальной дисфункцией, гипоксией, нарушением вегетативной регуляции [12, 57, 63, 83, 95, 115]. Эти процессы способствуют прогрессированию сердечно-сосудистой и респираторной недостаточности, снижению толерантности к физической нагрузке и ухудшению качества жизни пациентов [1, 21, 22, 24]. Частота обострений ХОБЛ также является важным параметром, который существенно влияет на скорость прогрессирования бронхиальной обструкции, показатели качества жизни пациентов и представляет собой независимый фактор риска смертности [118, 125].

Особую актуальность представляет разработка оптимальных подходов к диспансерному наблюдению данной категории больных. В настоящее время отсутствуют унифицированные клинико-диагностические алгоритмы, которые бы учитывали особенности течения АГ в условиях коморбидности с частыми обострениями ХОБЛ, а также включали современные методы функциональной диагностики. В частности, применение бодиплетизмографии позволяет выявлять скрытую бронхиальную обструкцию, легочную гиперинфляцию и рестриктивные

нарушения, что обеспечивает более точную оценку состояния дыхательной системы и обоснованный выбор терапии [9, 38, 59, 194].

Не менее важным фактором является приверженность пациента к лечению. Низкая комплаентность у больных с коморбидным течением АГ и ХОБЛ является одним из ведущих факторов декомпенсации состояния, частых госпитализаций и летальности [49, 54, 146]. Выявление причин снижения приверженности, а также разработка инструментов её повышения (в том числе с использованием опросников, образовательных программ и цифровых технологий) входит в число приоритетных задач современной медицины [47, 150].

Таким образом, выделение ключевых фенотипических особенностей АГ при частых обострениях ХОБЛ, а также разработка клинически обоснованного алгоритма диспансерного наблюдения, включающего бодиплетизмографическую оценку, стратификацию риска и мероприятия по повышению приверженности к лечению, является своевременной и актуальной научно-практической задачей.

### **Степень разработанности темы диссертации**

В настоящее время в научной литературе широко представлены данные, посвящённые взаимоусугубляющему влиянию АГ и ХОБЛ, а также их общим механизмам прогрессирования и системным проявлениям при коморбидных формах патологии [3, 44, 48, 72, 93, 140]. Российские и зарубежные исследователи показали, что сочетанное течение АГ и ХОБЛ характеризуется специфическими особенностями, обусловленными тесной функциональной взаимосвязью между дыхательной и сердечно-сосудистой системами [2, 11, 19, 24, 27, 67, 114]. Эти патологические состояния взаимно влияют на вентиляционную функцию лёгких, гемодинамику, включая как системную, так и внутрисердечную циркуляцию крови [42, 87, 98, 118, 132].

В то же время остаются недостаточно изученными аспекты комплексной оценки нарушений, связанных с системным воспалением, оксидативным стрессом, эндотелиальной дисфункцией, сосудистым и сердечным ремоделированием. Ограничены сведения о взаимосвязи этих патологических

процессов с клинико-функциональными параметрами у пациентов с сочетанием АГ и частых обострений ХОБЛ. Практически не исследован вклад генетического полиморфизма, лежащего в основе коморбидности этих заболеваний, который, вероятно, формирует специфический фенотип с повышенной чувствительностью к внешним воздействиям и риском развития сосудистых осложнений. Нерешёнными остаются вопросы, касающиеся поиска новых диагностических маркеров и критериев эффективности терапии у пациентов с ХОБЛ, осложнённой артериальной гипертензией. Всё это обуславливает актуальность и научную значимость настоящего исследования, направленного на всестороннее изучение указанных аспектов.

Кроме того, остаются недостаточно разработанными психоэмоциональные и психосоматические аспекты коморбидного течения АГ и ХОБЛ. Указанные состояния нередко сопровождаются тревожными и депрессивными расстройствами, которые могут оказывать влияние на течение болезни, снижать качество жизни и существенно ухудшать приверженность пациента к терапии [17, 60, 62, 65]. Недостаточная приверженность к лечению остаётся важным барьером на пути достижения стабильного клинического контроля и профилактики осложнений, однако данному вопросу уделяется ограниченное внимание в рамках комплексного подхода к ведению таких больных.

Актуальность настоящего исследования обусловлена необходимостью всестороннего охвата перечисленных аспектов — от патофизиологических механизмов до психосоматических факторов и поведенческих характеристик, влияющих на эффективность терапии.

### **Научная гипотеза**

Артериальная гипертензия при частых обострениях ХОБЛ ассоциирована с тяжелым клиническим течением и неблагоприятным прогнозом, что обуславливает необходимость разработки и применения персонализированных терапевтических стратегий, учитывающих взаимное влияние коморбидных состояний.



### **Цель исследования**

Выявить фенотипические особенности артериальной гипертензии у больных с частыми обострениями хронической обструктивной болезни легких и разработать алгоритм диспансерного наблюдения.

### **Задачи исследования**

1. Изучить клинико-функциональные характеристики артериальной гипертензии у больных хронической обструктивной болезнью легких с частыми обострениями.
2. Оценить психосоматический статус больных артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких с частыми обострениями, а также изучить ассоциации тревожно-депрессивных расстройств с морфофункциональными и гемодинамическими показателями.
3. Провести анализ приверженности к терапии и факторов, ее определяющих, у больных артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких с частыми обострениями.
4. Разработать алгоритм диспансерного наблюдения для больных, страдающих артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких с частыми обострениями.

### **Научная новизна**

На основе комплексного клинико-функционального исследования (гемодинамических, вентиляционных показателей, психосоматического статуса, социально-демографических характеристик, приверженности к терапии) определено, что у больных АГ при частых обострениях ХОБЛ формируется неблагоприятный фенотип АГ, характеризующийся нарушениями системной гемодинамики (повышением суточной вариабельности АД, ускорением утреннего подъема АД, преобладанием патологических суточных профилей АД); метаболическими нарушениями (повышением концентрации мочевой кислоты, маркеров системного воспаления и атерогенным липидным спектром);

морфофункциональными изменениями (гипертрофией левого желудочка, легочной гипертензией, субклинической дисфункцией правого желудочка); высоким уровнем тревожно-депрессивных расстройств и низкой приверженностью к лечению, что требует индивидуального подхода к динамическому наблюдению у этой категории лиц.

На основе методов машинного обучения (искусственного интеллекта, представленного логистической регрессией и XGBoost) разработана и апробирована прогностическая модель для выявления неблагоприятного фенотипа АГ с частыми обострениями ХОБЛ с высокой диагностической точностью.

Впервые установлено, что у больных с коморбидным течением АГ и ХОБЛ с частыми обострениями отмечается низкая приверженность к терапии, ассоциированная с субклинической дисфункцией правого желудочка и выраженными социально-психологическими детерминантами (социальной изоляцией, тревожностью и депрессией).

Разработан алгоритм диспансерного наблюдения коморбидных пациентов с АГ и частыми обострениями ХОБЛ, интегрирующий современные диагностические подходы и элементы коррекции поведенческих факторов.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Результаты исследования подтверждают представления о патогенетических взаимосвязях между АГ и частыми обострениями ХОБЛ (гипоксия, системное воспаление), а также обосновывают целесообразность использования бодиплетизмографии для более точной диагностики вентиляционных нарушений у пациентов с коморбидностью. Полученные данные расширяют научное понимание факторов, влияющих на приверженность к терапии (субклиническая дисфункция правого желудочка, социальная изоляция, тревожно-депрессивные расстройства, использование фиксированных комбинаций лекарственных препаратов) и позволяют сформировать обоснованные стратегии вторичной профилактики.

У больных АГ и ХОБЛ с частыми обострениями формируется неблагоприятный фенотип АГ, что требует применения алгоритма диспансерного наблюдения, основанного на математической прогностической модели (ООЛ/ОЕЛ, фибриноген, ИММЛЖ, калий, возраст), оценке психосоматического статуса и приверженности к лечению. Разработанный алгоритм диспансерного наблюдения может быть внедрён в работу амбулаторно-поликлинических учреждений, что позволит: повысить эффективность контроля АГ и частоты обострений ХОБЛ; улучшить стратификацию риска и персонализацию терапии; повысить уровень приверженности к лечению и снизить частоту госпитализаций; сократить нагрузку на систему здравоохранения за счёт оптимизации маршрутизации пациентов.

### **Методология и методы диссертационного исследования**

Диссертационное исследование выполнено в соответствии с принципами доказательной медицины и применением общенаучных (количественное и качественное описание), общелогических (анализ и синтез), а также статистических методов, соответствующих поставленным цели и задачам.

Основой проведения настоящего исследования явились данные результатов клинических исследований отечественных и зарубежных ученых в области изучения коморбидного течения АГ и ХОБЛ.

Для решения поставленных задач были проведены клиническое, инструментальное, лабораторное и психологическое обследования 251 пациента, получающих амбулаторную помощь в поликлинических отделениях ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2».

### **Объект исследования**

Пациенты в возрасте 45–59 лет с наличием в анамнезе АГ в сочетании с ХОБЛ в течение 2 и более лет.

### **Предмет исследования**

Клинические, гемодинамические, биохимические данные, морфофункциональные показатели миокарда, исследование функции внешнего дыхания, оценка психосоциального статуса, приверженности к терапии у больных с АГ и ХОБЛ с частыми обострениями в сравнении с результатами этих показателей у пациентов с АГ без частых обострений ХОБЛ и АГ без коморбидности с ХОБЛ.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Артериальная гипертензия при частых обострениях ХОБЛ сопровождается формированием неблагоприятного фенотипа АГ, клинико-функциональными проявлениями которого являются: значимые нарушения системной гемодинамики (повышение суточной вариабельности АД, ускорение утреннего подъёма АД, преобладание патологических суточных профилей АД); выраженные метаболические нарушения (повышение концентрации мочевой кислоты, маркеров системного воспаления и атерогенный липидный спектр); морфофункциональные нарушения (гипертрофия левого желудочка, легочная гипертензия, субклиническая дисфункция правого желудочка); высокий уровень тревожно-депрессивных расстройств и низкая приверженность к лечению.

2. Разработанный и валидированный алгоритм диспансерного наблюдения, интегрирующий параметры математической прогностической модели неблагоприятного фенотипа АГ с оценкой психосоматического статуса и приверженности к лечению, обеспечивает достижение целевых уровней АД у больных АГ с частыми обострениями ХОБЛ.

### **Степень достоверности**

Объективность и достоверность результатов исследования обеспечиваются прочной теоретической основой, достаточным объемом наблюдений, использованием стандартизированных методов диагностики и анализа, а также

статистической обработкой, соответствующей современным требованиям медицинской науки.

### **Апробация работы**

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на: Ежегодной всероссийской научно-практической конференции «Кардиология на марше 2023» и 63-й сессии ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е. И. Чазова» Минздрава России (Москва, 2023); Областной научно-практической конференции «Актуальные вопросы диагностики, профилактики, лечения и реабилитации больных сердечно-сосудистыми заболеваниями» (Новосибирск, 2023); Региональном конгрессе Российского кардиологического общества в Сибирском Федеральном округе (Новосибирск, 2024); 8-м научно-практическом форуме с международным участием «Карачинские чтения 2025»: Современные подходы к здоровьесбережению: актуальные вопросы в области терапии, реабилитации и курортной медицины (НСО, к. п. Озеро Карачи, 2025); Российском национальном конгрессе кардиологов (с международным участием) «Наука и инновации в кардиологии» (Казань, 2025); Межрегиональной междисциплинарной научно-практической конференции «Кардиометаболические заболевания: проблемы в Сибири» (Новосибирск, 2025).

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии «Актуальные проблемы профилактики, диагностики и лечения внутренних болезней» ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск, 2025).

Диссертационная работа выполнена в соответствии с утвержденным направлением научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России по теме: «Клинико-морфологические, молекулярно-биологические и эпигенетические основы диагностики и лечения заболеваний внутренних органов и коморбидных состояний в терапевтической клинике», номер государственной регистрации 121061700029-5.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую деятельность терапевтических отделений ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2», в образовательный процесс кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины и кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, в том числе 1 свидетельство о государственной регистрации базы данных и 6 статей в научных журналах и изданиях, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 2 статьи в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования Scopus.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа представлена в виде специально подготовленной рукописи и оформлена в соответствии с требованиями ГОСТ Р 7.0.11-2011. Диссертация изложена на 193 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстративного материала и приложений. Список литературы представлен 194 источниками, из которых 120 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 42 таблиц и 26 рисунков.

### **Личный вклад автора**

Автор непосредственно принимал участие на всех этапах выполнения диссертационной работы. Самостоятельно выполнен научный поиск,

сформулирована концепция диссертации, определены цель и задачи исследования, разработан дизайн исследования, сформированы группы пациентов. Набор больных, включенных в исследование, осуществлялся в терапевтических отделениях ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2», под руководством главного врача Шпагиной Л. А. Автором проведено полное клиническое обследование всех пациентов, включающее сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование, интерпретация данных лабораторных и инструментальных исследований. Автором создана электронная база данных, содержащая все исследованные параметры включенных больных, проведена их систематизация. Статистическая обработка результатов выполнена совместно со старшим научным сотрудником Института вычислительной математики и математической геофизики СО РАН канд. физ.-мат. наук Лукиновым В. Л. Автором сформулированы основные положения, выносимые на защиту, выводы по результатам исследования, разработаны практические рекомендации. В соавторстве изданы печатные работы в журналах, рекомендованных перечнем рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук. Главы диссертационной работы написаны автором лично.

### **Ограничения исследования**

Ограничениями исследования являются одноцентровый дизайн, относительно небольшая выборка, отсутствие длительного проспективного наблюдения и ограниченная доступность отдельных методов диагностики в широкой клинической практике.

Разработанный алгоритм диспансерного наблюдения больных АГ и ХОБЛ с частыми обострениями требует валидации на независимых выборках и в многоцентровых исследованиях для подтверждения воспроизводимости.

Данные ограничения отражают рамки одноцентрового исследования и не позволяют в полной мере оценить транслируемость результатов. Планируется

продолжение работы в формате многоцентрового исследования с целью внешней валидации модели и подтверждения клинической ее ценности в условиях реальной практики.



# **ГЛАВА 1 КОМОРБИДНОСТЬ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ: ОБЩИЕ ФАКТОРЫ, ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ, КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ И ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

## **1.1 Хронические неинфекционные заболевания. Артериальная гипертензия и хроническая обструктивная болезнь легких: распространенность, коморбидное течение и медико-социальное значение**

Хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ) занимают лидирующую позицию в структуре причин стойкой утраты трудоспособности и смертности во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) от ХНИЗ в мире ежегодно умирает 43 млн человек, что составляет 75 % всех случаев смертельных исходов, из них > 15 млн человек умирают преждевременно в возрасте от 30 до 69 лет [187].

Согласно определению ВОЗ, ХНИЗ – это болезни, характеризующиеся продолжительным течением и являющиеся результатом воздействия комбинации генетических, физиологических, экологических и поведенческих факторов [188].

В настоящее время эксперты ВОЗ относят к ХНИЗ следующие группы заболеваний:

- болезни системы кровообращения (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные болезни), от которых умирает 19 млн человек ежегодно;
- злокачественные новообразования (ЗНО) – 10 млн смертей в год;
- хронические респираторные заболевания, прежде всего хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и бронхиальная астма (БА) – 4 млн смертей;
- сахарный диабет (СД) – 2 млн смертей в год [187, 188].

Эпидемия ХНИЗ влечёт за собой колоссальные экономические потери для различных стран. Наличие у пациентов нескольких соматических патологий существенно повышает потребность в услугах здравоохранения [91, 149]. В то же время ведение пациентов с коморбидностью обычно сложнее, требует персонифицированного подхода и, как правило, длится дольше, что приводит к значительно более высоким медицинским расходам [35, 104, 128]. По данным проведенных исследований установлено, что существует прямая корреляционная взаимосвязь между увеличением индекса коморбидности Чарлсон и ростом затрат на ведение хронического заболевания [105].

Особое место среди ХНИЗ занимает сердечно-сосудистая патология, среди которой лидирующие позиции удерживает артериальная гипертензия (АГ), отличающаяся высокой распространенностью и неблагоприятным прогностическим значением [185, 189]. Повышенное артериальное давление (АД) является основным фактором развития преждевременной смерти и причиной почти 10 млн смертей и более чем 200 млн случаев инвалидности в мире [5, 6, 33, 76]. Уровень систолического АД (САД)  $\geq 140$  мм рт. ст. ассоциируется с повышением риска смертности и инвалидности в 70 % случаев, при этом наибольшее число смертей в течение года, связанных с повышенным уровнем САД, возникает вследствие ишемической болезни сердца и мозгового инсульта [6, 147, 183].

Проблема АГ выходит далеко за рамки системы здравоохранения, обуславливая значительный социально-экономический ущерб. Глобальное бремя гипертонии является устрашающим. В многочисленных эпидемиологических, клинических исследованиях и метаанализах продемонстрировано, что повышение АД является независимым фактором риска инфаркта миокарда, ишемического инсульта, внезапной смерти, сердечной недостаточности, периферического атеросклероза, хронической болезни почек (ХБП) во всех возрастных и этнических группах [4, 15, 75, 153]. В то же время доказано положительное влияние снижения АД на частоту сердечно-сосудистых осложнений [111, 142].

В 2021 г. опубликованы результаты крупнейшего исследования мировых трендов распространенности, эффективности лечения и контроля АГ в период 1990–2019 гг. в 200 странах мира среди 104 млн человек в возрасте 30–79 лет – NCD-RisC (NCD Risk Factor Collaboration) [49, 189]. Показано, что несмотря на стабильно высокую распространенность АГ в мире, число людей, имеющих АГ в возрасте от 30 до 79 лет в интервале с 1990 г. до 2019 г. увеличилось в 2 раза – с 331 млн женщин и 317 млн мужчин до 626 млн женщин и 652 млн мужчин. Распространённость АГ в России в 2019 г. у лиц этой же возрастной категории составила 41,2 % у женщин и 47,3 % у мужчин, что демонстрирует рост на 12 % у женщин и на 5 % у мужчин и относительно показателей 1990 г. В рамках NCD-RisC проведена оценка не только распространенности, но и других эпидемиологических параметров АГ. В России осведомленность пациентов о наличии у них АГ составила 67 % в мужской и 80,9 % в женской когортах, антигипертензивную терапию получали 42,6 % мужчин и 57 % женщин, а целевые значения АД были достигнуты у 14,1 % мужчин и 21,4 % женщин соответственно [49, 189].

Итоги одномоментного многоцентрового исследования ЭССЕ-РФ3 (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации), проводимого в 15 регионах России в 2020–2022 гг. в период пандемии COVID-19, демонстрируют также неутешительный результат: в российской популяции 35–74 лет распространенность АГ составила 56 % среди мужчин и 52,1 % среди женщин, информированность о наличии АГ составила в среднем 77 %, охват лечением среди больных АГ составил 53,3 % у мужчин и 72,3 % у женщин, эффективность лечения – 44,0 % среди принимающих АГП, а в целом среди лиц с АГ контролирует АД только 27,9 % больных [8, 49, 55].

Таким образом, в настоящее время имеются обновленные статистические данные, которые дают ответ на вопрос о том, каким образом изменилась эпидемиология АГ с момента публикации в 2014 г. результатов российского многоцентрового, эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология

сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Анализ полученных результатов позволяет констатировать практически полное отсутствие динамики: в исследовании ЭССЕ-РФ на 2014 г. уровни осведомленности о наличии АГ составлял 67,6 % у мужчин и 78,9 % у женщин, лечение получали – 41,4 % мужчин и 53,5 % женщин, контроль АГ проводили – 14,4 % мужчин и 30,9 % женщин, соответственно [23, 49, 74]. Таким образом, несмотря на разработку обоснованных алгоритмов лечения АГ и наличие большого выбора антигипертензивных препаратов с широкой доказательной базой, ситуация с АГ остается неутешительной [49].

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) также является значимой проблемой мирового здравоохранения в связи с ее высокой распространенностью среди взрослого населения [66]. Эпидемиологические данные о распространенности ХОБЛ значительно варьируют в разных регионах мира и составляют от 7,38 % до 22,7 % населения [116, 123, 158, 180]. По данным метаанализа, включившего 162 многоцентровых клинических исследования из 65 стран мира по состоянию на 2019 г. глобальная распространенность ХОБЛ в мире (в соответствии с определением GOLD) среди людей в возрасте 30–79 лет составила 10,3 %, что соответствует 391,9 млн человек и была несколько выше в странах с низким и средним уровнем дохода, чем в странах с высоким уровнем дохода. Распространенность ХОБЛ среди мужчин в возрасте 30–79 лет была более чем в два раза выше, чем среди женщин в том же возрастном диапазоне (14,1 % среди мужчин против 6,5 %) [123].

Прослеживается неуклонный рост распространенности ХОБЛ в мире; кроме того, меняющаяся ситуация по табакокурению среди мужчин и женщин, а также возросшая роль влияния бытовых поллютантов приводят к значительному опережению темпов роста распространенности ХОБЛ среди женщин по сравнению с мужчинами [121, 157].

Российская Федерация относится к числу стран с высокой распространенностью ХОБЛ [53]. По данным российского эпидемиологического исследования RESPECT (RESearch on the PrEvalence and the diagnosis of COPD and

its Tobacco-related aetiology), проведенного на северо-западе страны, распространенность ХОБЛ среди лиц в возрасте 35–70 лет ( $n = 3\,133$ ) составила 6,8 % (среди мужчин – 13,2 %, среди женщин – 3,8 %) [56]. Важными особенностями российской популяции больных с диагностированной ХОБЛ являются преобладание лиц со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания, высокая частота вызовов скорой медицинской помощи и госпитализаций, связанных с обострениями ХОБЛ [40, 71].

По данным ВОЗ, в настоящее время ХОБЛ является 4-й лидирующей причиной смерти в мире, а к 2030 г. может занять 3-ю позицию. Ежегодно от ХОБЛ умирает около 2,75 млн человек, что составляет 4,8 % всех причин смерти [39, 120, 123]. Предикторами летальности больных ХОБЛ служат такие факторы, как тяжесть бронхиальной обструкции, питательный статус (индекс массы тела), физическая выносливость по данным тест 6-минутной ходьбы и выраженность одышки, частота и тяжесть обострений, легочная гипертензия. Медико-социальная значимость ХОБЛ обусловлена снижением качества жизни (КЖ) пациентов и ростом затрат системы здравоохранения на пожизненное применение лекарственных препаратов, дорогостоящую экстренную медицинскую помощь, длительные периоды нетрудоспособности и выплаты по инвалидности [70].

В последние десятилетия в клинической практике врачи все чаще сталкиваются с пациентами, имеющими в анамнезе несколько хронических неинфекционных заболеваний одновременно. Одним из наиболее частых коморбидных состояний у лиц старше 40 лет является сочетание АГ и ХОБЛ [72, 122, 159]. Частота АГ у больных с ХОБЛ варьирует от 6,8 до 76,3 %, составляя в среднем 34,3 % [44, 132], а ХОБЛ выявляется у каждого 4-го больного АГ в возрасте от 25 до 64 лет [27]. Сочетание АГ и ХОБЛ значительно увеличивает суммарный сердечно-сосудистый риск (ССР) и ухудшает прогноз течения каждого из заболеваний [27, 45, 46, 130]. В нескольких проспективных исследованиях (CARDIA, Honolulu Heart Program) показана ассоциация между снижением легочных функций, кардиоваскулярной заболеваемостью и

смертностью [27, 82, 88]. Было обнаружено, что снижение ОФВ1 на 10 % увеличивает общую смертность на 14 %, сердечно-сосудистую смертность – на 28 % [151, 167]. Сердечно-сосудистый риск возрастает вследствие гипоксии, хронического воспаления в бронхах, повреждения эндотелия сосудов, активации свободно-радикального окисления [19, 118, 143]. В свою очередь, присутствие АГ у пациента с ХОБЛ повышает вероятность смерти после госпитализаций по поводу обострения ХОБЛ [131].

Таким образом, профилактика развития, ранняя диагностика и своевременное лечение как АГ, так и ХОБЛ являются актуальной задачей для системы здравоохранения, решение которой направлено на снижение общей и сердечно-сосудистой смертности и увеличение продолжительности жизни пациентов с коморбидной патологией [27].

## **1.2 Общность факторов риска и патогенетических механизмов артериальной гипертензии и хронической обструктивной болезни легких**

Согласно современным представлениям АГ и ХОБЛ имеют общие доказанные факторы риска, такие как курение, возраст, пол, ожирение, гиподинамия, а также единые патогенетические механизмы: гипоксия, приводящая к активации симпатoadреналовой системы (САС) и РААС; системное воспаление и оксидативный стресс, вызывающие дисфункцию и/или повреждение эндотелия [18].

В основе патогенеза АГ у пациентов с ХОБЛ лежит повреждение функции автономной нервной системы. Основным пусковым механизмом как системной, так легочной АГ на фоне ХОБЛ являются хроническая артериальная гипоксемия и гиперкапния. Снижение парциального напряжения кислорода в крови и тканях стимулирует хеморецепторы артериальных и венозных сосудов, далее повышенная импульсация от хеморецепторов возбуждает сосудо-двигательный центр, и в результате повышается симпатическая активность и снижается парасимпатическая (повышение АД и ЧСС) [18, 24]. По мере усугубления

бронхиальной обструкции и прогрессирования АГ повышается центральная  $\alpha$ -адренергическая и дофаминергическая активность, которую повышают даже относительно короткие периоды гипоксии [3]. Увеличение выработки катехоламинов приводит к включению в патогенез почечного звена формирования гипертонии, к повышению активности юктагломерулярного аппарата, гиперпродукции ренина и ангиотензина II, далее почечный механизм формирования артериальной гипертензии при ХОБЛ быстро становится доминирующим [87].

В недавних исследованиях утверждается роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в патогенезе как самой ХОБЛ, так и экстрапульмональных проявлений этого заболевания [18]. Тканевые РААС активированы во многих тканях, в том числе в легких, скелетных мышцах. Показан высокий уровень экспрессии ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и рецепторов ангиотензина II в легких. Хроническая гипоксия напрямую или через повышение активности симпато-адреналовой системы может активировать циркулирующие и тканевые компоненты РААС, в том числе в почках [18, 84]. Также показано увеличение плазменной активности ренина и альдостерона у пациентов с ХОБЛ [18, 165].

При активации легочной РААС реализуются следующие эффекты:

- увеличение выработки провоспалительных цитокинов (интерлейкин 6, фактор некроза опухоли- $\alpha$ , моноцитарный хемотаксический протеин) в легких с формированием локальной воспалительной реакции;
- сосудистое повреждение, активация протромботического процесса с формированием легочной гипертензии;
- индукция процессов ремоделирования в легких с развитием паренхиматозной деструкции и эмфиземы;
- развитие легочного фиброза за счет профибротических свойств ангиотензина II;
- развитие дисфункции скелетных мышц на фоне системной воспалительной реакции с нарушением механики дыхания [24, 57, 68, 170, 176].

Все вышеописанные процессы приводят к развитию бронхиальной обструкции и редукации легочных объемов с падением легочной функции.

Активно изучается роль системной эндотелиальной дисфункции при ХОБЛ, особенно в патогенезе легочной гипертензии [103]. Отмечается наличие повреждения сосудистой стенки с развитием системной дисфункции эндотелия у больных ХОБЛ, в том числе вне обострения [176]. Гипоксия вызывает утолщение интимы за счет гипертрофии и гиперплазии эндотелия и субэндотелиальных слоев с нарушением эндотелиальных функций релаксации [83]. Гипоксия также потенцирует синтез эндотелинов, стимулируя экспрессию гена эндотелина-1, продукцию эндотелина-1 и его рецепторов типа А в эндотелиальных и гладкомышечных клетках [145]. У больных ХОБЛ с гипоксемией уровень эндотелина-1 в артериальной крови выше, чем у больных ХОБЛ без гипоксемии [95]. Установлено повышение агрегации тромбоцитов, синтеза тромбоксана А<sub>2</sub> и снижение выработки простациклина на фоне гипоксии у больных ХОБЛ, что нарушает антитромбогенную активность эндотелия и может быть связано как с влиянием гипоксемии на метаболическую активность мембраны тромбоцитов, так и с нарушением функциональной активности эндотелия [114]. Гипоксия является одной из причин активизации процессов свободнорадикального и перекисного окисления с формированием оксидативного стресса, что служит связывающим звеном между ХОБЛ и АГ наряду с дисфункцией эндотелия.

Ткань легких содержит в большом количестве субстрат перекисного окисления липидов (ПОЛ) – ненасыщенные жирные кислоты, продукты окисления которых стимулируют активность протеинкиназы-С, высвобождение кальция, снижают синтез NO, уменьшают эндотелий-зависимую вазодилатацию, нарушают репликацию эндотелиальных клеток и ангиогенез, индуцируют апоптоз. В крови больных ХОБЛ наблюдается высокая активность перекисного окисления липидов, что истощает систему антиоксидантной защиты, развивается дисбаланс в системе оксидант/антиоксидант [184]. Среди стимулирующих развитие оксидативного стресса факторов ведущая роль придается гипоксии и гипоксемии [18, 109, 166]. В ряде клинических и экспериментальных



исследований выявлено возрастание активных форм кислорода при одновременном падении уровня показателей антиоксидантной защиты, таких как супероксиддисмутаза (СОД), глутатионредуктаза, у больных АГ [18, 115, 165].

Установлено, что одно из ведущих мест в патогенезе ХОБЛ принадлежит хроническому воспалению [136]. Является общепризнанным и тот факт, что курение – основная причина воспалительного процесса в центральных и периферических бронхах и легочной паренхиме [94]. Воспаление при ХОБЛ носит не только местный, но и системный характер. Системный воспалительный процесс при ХОБЛ приводит к повреждению эндотелия, что способствует формированию повышения АД. Патологическими последствиями эндотелиальной дисфункции являются: повышение сосудистого тонуса, патологическая вазоконстрикция на стимулы, увеличение агрегации тромбоцитов, пролиферация и миграция гладкомышечных клеток, экспрессия адгезивных молекул, адгезия моноцитов, что приводит в дальнейшем к ускорению поражения органов-мишеней, становлению или прогрессированию АГ, ускорению развития атеросклероза, склонности к тромбообразованию. В крови у больных с ХОБЛ выявлено повышение концентрации циркулирующих CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов, интерлейкинов-6, 8, 1b, фактора некроза опухоли  $\alpha$ , лейкоцитарных молекул адгезии (сICAM-1), E-селектина и острофазовых белков, включая С-реактивный белок (СРБ) не только в период обострения, но и в стадии ремиссии [94]. Установлено, что СРБ является как маркером воспаления, так и фактором развития атеросклероза, частично активизируя эндотелиальные и гладкомышечные клетки, может оказывать негативные эффекты на синтез NO, усиливая дисфункцию эндотелия. СРБ признается суррогатным маркером дисфункции эндотелия при разнообразных патологиях, сопровождающихся системным воспалением низкой градации [182]. Системное воспаление низкой градации присутствует у больных с умеренной и тяжелой степенью бронхиальной обструкции и ассоциировано с повышенным риском развития сердечно-сосудистой патологии [163]. Следовательно, оксидативный стресс и

воспаление – взаимосвязанные процессы, играющие ключевую роль в развитии и прогрессировании как ХОБЛ, так и АГ.

Таким образом, не вызывает сомнения наличие общих патогенетических механизмов при ХОБЛ и сердечно-сосудистой патологии – таких, как системное воспаление, эндотелиальное повреждение, нарушение баланса оксидативных и антиоксидантных систем.

### **1.3 Психосоматические аспекты коморбидного течения артериальной гипертензии и хронической обструктивной болезни легких**

Многие хронические неинфекционные заболевания, в т. ч. сердечно-сосудистые и бронхолегочные болезни, сопровождают нервно-психические расстройства, отягощая их течение. Наиболее частыми из таких расстройств в клинической практике являются тревога и депрессия. Хотя сами по себе тревожные и депрессивные состояния не являются несовместимыми с жизнью заболеваниями, они в значительной мере ухудшают ее качество и наравне с соматической патологией способствуют росту показателей инвалидизации и нетрудоспособности населения [134, 148]. По данным ВОЗ более чем у 301 млн человек в мире отмечаются тревожные и у 280 млн – депрессивные расстройства [106], а по результатам крупного эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ3, в популяции населения 15 регионов РФ средняя общая распространенность тревоги и депрессии составляет 26,1 % и 20,4 % соответственно [64]. В крупнейшем международном исследовании INTERHEART, в котором было обследовано более 29 тыс. пациентов из 52 стран мира, было показано, что депрессия и стресс занимают третье место среди девяти независимых факторов риск развития инфаркта миокарда [154].

Большую распространенность тревожно-депрессивных расстройств (ТДР) у пациентов с АГ доказали работы многих зарубежных и отечественных ученых [41, 60, 62, 162]. Распространенность ТДР при АГ достигает 42 %, что вдвое превышает их частоту в популяции [36]. В исследовании NHANES (National

Health and Nutrition Examination Survey) наличие ТДР увеличивало риски возникновения АГ у нормотензивных лиц 45–64 лет в 1,82 раза, прогрессирования заболевания у пациентов с имеющейся АГ – в 2,36 раза, снижало эффективность антигипертензивной терапии [137]. Сопутствующие ТДР ухудшают течение АГ: способствуют дестабилизации АД, резистентности к терапии, повышению риска ССО, снижению комплаентности и КЖ. При прогрессировании ТР отмечается стойкое повышение сосудистого сопротивления с гиперсекрецией ангиотензина II и симпатической гиперактивацией; это приводит к снижению почечного кровотока, задержке натрия и воды, повреждению эндотелия и последующему развитию атеросклероза [108, 124].

Исследования, посвященные изучению ХОБЛ, свидетельствуют, что данное заболевание характеризуется широкой коморбидностью, включающей как соматические, так и психические расстройства [93, 99, 107, 144]. В отчёте GOLD 2023 г. сопутствующая патология, в частности ССЗ, остеопороз, метаболический синдром и тревожно-депрессивные расстройства, оказывает значительное влияние на заболеваемость и смертность пациентов с ХОБЛ [121]. В последние годы активно изучается взаимосвязь ХОБЛ и расстройств психоэмоциональной сферы, так как это оказывает значительное влияние на КЖ больных и их готовность следовать врачебным рекомендациям [161]. Установлено, что лица с ХОБЛ имеют более высокие показатели тревоги и депрессии по сравнению с населением в целом [191]. Согласно имеющимся данным показатели распространенности тревоги среди больных ХОБЛ варьируют от 6 % до 74 % [17, 65], однако при этом у этих больных тревожные расстройства часто могут оставаться недиагностированными [86, 177]. Трудности диагностики психических расстройств отчасти обусловлены схожестью симптоматики у больных ХОБЛ (слабость, повышенная утомляемость, потеря массы тела, дыхательные расстройства, социальная изоляция). Также проведенные ранее исследования показали, что тревожные расстройства распространены на всех стадиях ХОБЛ [160, 164]. Наличие ТДР у больных с ХОБЛ ассоциируется с увеличением частоты обострений ХОБЛ [152], повторных госпитализаций [175] и смертности [173] по

сравнению с пациентами без ТДР. Однако патогенетические механизмы взаимодействия тревоги, депрессии, ХОБЛ и более высокого сердечно-сосудистого риска (ССР), изучены недостаточно. Обсуждается возможная роль системного воспаления, курения, гипоксии, оксидативного стресса и как следствие, повышенной продукции факторов свертывания крови, увеличения уровня кортизола в плазме, подавления экспрессии синтазы оксида азота, снижение его концентрации в плазме, а также рост концентрации свободного кальция внутри клетки [58, 63, 89]. Все эти факторы способствуют повышенному тромбообразованию, а, следовательно, и увеличивают риск сердечно-сосудистых событий.

Таким образом, изучение тревожно-депрессивных расстройств у больных АГ в условиях коморбидности с ХОБЛ представляется актуальным и может способствовать более широкому пониманию механизмов формирования и развития этих заболеваний.

#### **1.4 Возможности терапии артериальной гипертензии в условиях коморбидности с хронической обструктивной болезнью легких**

В настоящее время для лечения АГ рекомендованы 5 основных классов антигипертензивных препаратов (АГП): ингибиторы АПФ (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), блокаторы кальциевых каналов (БКК), диуретики и  $\beta$ -адреноблокаторы. При неэффективности двух-, трехкомпонентных схем лечения препаратами первого ряда в комбинированную терапию добавляют препараты других классов:  $\alpha$ -адреноблокаторы, препараты центрального действия, антагонисты минералокортикоидных рецепторов и вазодилататоры [5, 6, 76]. Однако стратегия лечения АГ у большинства пациентов с ХОБЛ аналогична подходу к лечению АГ в общей популяции, имея некоторые специфические дополнения. Доказательная база, оценивающая влияние антигипертензивной терапии на сердечно-сосудистые исходы у больных ХОБЛ, ограничена – в настоящее время отсутствуют рандомизированные клинические

исследования, посвящённые этой проблеме. Таким образом, в терапии АГ коморбидной с ХОБЛ оправдано применение лекарств, которые не только понижают системное АД, но и соответствуют ряду клинически значимых требований:

- стабильный контроль АД в ночное время и ранние утренние часы;
- совместимость с базовой терапией ХОБЛ;
- отсутствие негативного влияния на вентиляцию, бронхореактивность и гипоксемию;
- положительное воздействие на гемодинамику малого круга кровообращения;
- выраженные кардио- и вазопротективные эффекты;
- отсутствие изменения фармакодинамики АГП в условиях гипоксии гипоксии [18].

ИАПФ и БРА рекомендованы как препараты первой линии в терапии АГ в связи с доказанным снижением сердечно-сосудистого риска, однако при коморбидности с ХОБЛ необходимо учитывать соотношение пользы и потенциальных рисков данных АГП в отношении респираторных функций [18, 76]. Положительные эффекты ИАПФ включают уменьшение воспаления в системе малого круга кровообращения и улучшение газообмена, респираторного усилия, скелетной мышечной функции [85]. Недавние исследования продемонстрировали, что применение ИАПФ связано со снижением падения легочной функции у курильщиков. Протективный эффект более выражен в отношении ОФВ<sub>1</sub>, чем в редукции легочных объемов, что дает основание полагать, что ИАПФ эффективнее предупреждают развитие обструктивных, чем рестриктивных легочных нарушений у курильщиков [18, 119]. Установлено, что ИАПФ и БРА снижают риск гипокалиемии при использовании ингаляционных  $\beta_2$ -агонистов, а также риск развития пневмонии у пациентов с ХОБЛ [174, 178]. В неконтролируемых исследованиях использование ИАПФ и БРА у госпитализированных пациентов с обострением ХОБЛ было ассоциировано со

значительным снижением 90-дневной смертности [122], однако эти результаты не были подтверждены в рандомизированных клинических исследованиях.

Кашель – основной побочный эффект ИАПФ, ограничивающий применение данной группы АГП. При терапии ИАПФ кашель возникает в 5–35 % случаев [68], у пациентов с ХОБЛ этот показатель сопоставим с таковым в общей популяции [163]. ИАПФ-индуцированный кашель, бронхоспазм, а также ангионевротический отёк обусловлены накоплением бронхораздражающих медиаторов (брадикинин, субстанция P, оксид азота) и наблюдаются значительно чаще у пациентов с аллергией, принимающих антигистаминные или антиастматические препараты [178]. Таким образом, поскольку ингибиторы АПФ снижают риск сердечно-сосудистых событий и смертность у пациентов с АГ, назначение данной группы препаратов больным с ХОБЛ является целесообразным, при отсутствии развития побочных эффектов. Блокаторы кальциевых каналов – средства первой линии для ведения АГ у больных ХОБЛ, т. к. обладают целым рядом дополнительных эффектов и преимуществ [27]. Данный класс АГП вызывает релаксацию гладких мышц в бронхиолах, профилактирует бронхоспазм, индуцированный физической активностью, а также замедляет снижение ОФВ1 и уменьшает легочную гипертензию. Блокаторы кальциевых каналов способны потенцировать бронхолитический эффект ингаляционных  $\beta_2$ -агонистов и снижать неспецифическую реактивность бронхов [92, 179]. В ряде небольших нерандомизированных исследований установлены положительные эффекты амлодипина у пациентов с ХОБЛ и АГ: снижение АД, коррекция суточного профиля АД, органопротективные свойства: уменьшение гипертрофии ЛЖ, степени диастолической дисфункции, снижение альбуминурии, а также плеiotропные эффекты: антиоксидантный, противовоспалительный, эндотелийрегулирующий [25, 67, 92]. Таким образом, БКК являются препаратами выбора для антигипертензивной терапии у пациентов с АГ и ХОБЛ.

В современных рекомендациях  $\beta$ -адреноблокаторы не рассматриваются как препараты для стартовой терапии АГ в общей популяции пациентов, однако их назначение обосновано в особых клинических ситуациях – при симпатикотонии,

ИБС, ХСН, тахикардиях и т. д. [68, 76]. Систематический обзор и метаанализ 49 исследований, включавших > 670 тысяч пациентов, показал, что лечение пациентов с ХОБЛ и ССЗ как селективными, так и неселективными  $\beta$ -адреноблокаторами значительно снижало ЧСС (~8 уд./мин) и снижало смертность от всех причин [95, 136]. Кроме того, использование селективных  $\beta$ -адреноблокаторов было ассоциировано с уменьшением частоты обострений ХОБЛ [90]. Для минимизации риска обострения бронхообструктивного синдрома, гипотонии и брадикардии у пациентов с АГ и ХОБЛ рекомендуется начинать терапию с низких доз и осуществлять медленное титрование.

В ретроспективном исследовании 7 140 коморбидных больных с АГ и ХОБЛ использование тиазидных диуретиков в комбинации с другими АГП не привело к увеличению обострений ХОБЛ [98]. Несмотря на предположения о негативном влиянии тиазидных диуретиков на мукоцилиарный клиренс и вязкость мокроты, современные данные показывают, что данная группа АГП не ухудшает респираторные функции. Однако применение тиазидных диуретиков связано с риском гипокалиемии; этот эффект дозозависим и усиливается при применении высоких доз препарата [68, 75]. Риск электролитных нарушений повышается на фоне терапии ингаляционными  $\beta_2$ -агонистами, которые изменяют концентрацию внутриклеточного калия, а также при приеме глюкокортикоидов, увеличивающих почечную экскрецию калия [68, 129]. В связи с этим, у пациентов с коморбидным течением АГ и ХОБЛ необходимо регулярно проводить мониторинг ионограммы с целью выявления электролитных нарушений, особенно при первичном назначении глюкокортикоидов и бронходилататоров, а также увеличении их доз.

Петлевые диуретики обладают минимальным антигипертензивным эффектом, но часто назначаются при сочетании АГ и ХОБЛ с застойной сердечной недостаточностью и при перегрузке объемом или у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин [68, 140].

Таким образом, антигипертензивная терапия при коморбидности АГ и ХОБЛ с частыми обострениями требует индивидуализированного подхода с

предпочтением препаратов, сочетающих эффективное снижение системного артериального давления, благоприятное влияние на гемодинамику малого круга кровообращения, совместимость с базисной терапией ХОБЛ и отсутствие негативного воздействия на бронхиальную проходимость и газообмен; в этом контексте наибольшую обоснованность имеют блокаторы кальциевых каналов и ингибиторы АПФ/БРА, тогда как применение  $\beta$ -адреноблокаторов и диуретиков возможно при строгом учёте показаний, тщательном мониторинге электролитов и постепенном титровании доз, что в совокупности позволяет достичь адекватного контроля АД без ухудшения респираторного статуса и улучшить прогноз у данной категории пациентов.

### **1.5 Актуальность изучения приверженности к лечению у пациентов с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких**

В настоящее время вопрос комплаентности пациента представляет большой интерес, так как огромную роль в достижении успеха в лечении играет соблюдение пациентом рекомендаций врача. Приверженность к терапии определяется как соответствие поведения пациента врачебным рекомендациям — приём препаратов, соблюдение диеты и/или изменение образа жизни; она считается неудовлетворительной, если пациент принимает менее 80 % или более 120 % доз, назначенных на длительный период лекарственных препаратов [186]. К нарушению комплаентности так же относится прием лекарственных препаратов в некорректное время, пропуск приема препарата, самостоятельное изменение дозы назначенных лекарственных препаратов без консультации врача. Только 50 % больных с ХНИЗ выполняют рекомендации врача, в то время как высокая приверженность к терапии приводит к уменьшению частоты развития неблагоприятных исходов, а также способствует улучшению КЖ пациентов [47].

Крупные эпидемиологические исследования в РФ демонстрируют значительную вариабельность достижения целевого АД у пациентов, получающих АГП: от 21,5 % по данным Федеральной программы «Профилактика



и лечение АГ в Российской Федерации» до 49,7 % в исследовании ЭССЕ-РФ2; по данным исследования ЭПОХА-АГ (2017) эффективно лечились лишь 34,7 % пациентов [7, 55]. По результатам скрининговой программы May Measurement Month (2019) в РФ сохраняется неудовлетворительный контроль АГ: 73,6 % пациентов получают антигипертензивную терапию, 38,6 % пропускают приём препаратов, а целевого АД достигают лишь 11,8 % мужчин и 17,2 % женщин [50].

Неприверженность к лечению носит многогранный характер. Исследование, включившее анализ данных > 16 тыс. историй болезни пациентов с АГ, показало: 65 % пациентов прекращают лечение в первый год, 8 % упрощают схему терапии, 10 % забывают принимать препараты ежедневно и только 26,9 % пациентов соблюдают назначения в полном объеме [51, 101].

Показатели приверженности среди пациентов с ХОБЛ по данным разных авторов составляют от 20 до 70 % [10, 69, 81]. Прогрессирование ХОБЛ сопровождается появлением гипоксии, в том числе центральной нервной системы, развитием или прогрессированием энцефалопатии, а также появлением тревожно-депрессивных расстройств [40]. Данные факторы у пациентов с тяжелым течением ХОБЛ могут снижать приверженность пациентов к лечению, приводить к отказу от адекватной физической активности, изменению техники ингаляции [155]. Несмотря на то обстоятельство, что психологическая поддержка и обучение пациентов уменьшают частоту обострений ХОБЛ [79, 146], в реальной клинической практике эти мероприятия используются недостаточно. Прекращение приема лекарств увеличивает частоту обострений ХОБЛ, количество госпитализаций по поводу обострений ХОБЛ и смертность [78, 133, 172].

Среди множества существующих способов оценки приверженности (определение концентрации метаболитов в биологических жидкостях, метод счета таблеток, анкетирование, собеседование и т. п.) в клинической практике наиболее приемлемо определение приверженности с помощью вопросников, из которых наиболее известны и используемы шкалы MMAS (Morisky Medication Adherence Scale)-4 и MMAS-8, разработанные Morisky D. et al. [77, 102].

Таким образом, АГ у пациентов с ХОБЛ и частыми обострениями характеризуется комплексом взаимосвязанных нарушений: достоверно более выраженной дисрегуляцией системной гемодинамики (повышенная суточная вариабельность АД, ускоренный утренний подъём, преобладание патологических суточных профилей, гипертрофия левого желудочка), признаками ремоделирования правого сердца и лёгочной гипертензии, а также выраженными метаболическими сдвигами (атерогенный липидный профиль, гиперурикемия) и активацией системного воспаления, что сочетается с тяжёлой бронхообструкцией, лёгочной гиперинфляцией, гипоксемией, значительным ухудшением функционального статуса, нарастанием одышки и снижением как соматического, так и психического компонентов КЖ.

## РЕЗЮМЕ

Хронические неинфекционные заболевания, в частности АГ и ХОБЛ, остаются ведущими причинами смертности, инвалидности и социально-экономических потерь в мире и в Российской Федерации. Обе патологии часто встречаются в коморбидном сочетании, что усугубляет течение каждой из них за счёт общих патогенетических механизмов: хронического системного воспаления, оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции, гипоксии и вегетативного дисбаланса. Эти процессы способствуют ремоделированию сердца и лёгких, повышению вариабельности артериального давления, развитию лёгочной гипертензии и ускоренному поражению органов-мишеней.

Особую роль в ухудшении прогноза играют частые обострения ХОБЛ, выступающие катализатором прогрессирования как респираторной, так и сердечно-сосудистой недостаточности. Кроме того, у пациентов с коморбидным течением АГ и ХОБЛ значительно повышена распространённость тревожно-депрессивных расстройств, которые снижают КЖ, ухудшают приверженность к лечению и увеличивают риск госпитализаций и летальности.

Несмотря на наличие эффективных антигипертензивных и бронходилататорных препаратов, контроль АГ и стабилизация ХОБЛ остаются неудовлетворительными, что во многом обусловлено низкой комплаентностью,

обусловленной сложностью терапевтических режимов, психоэмоциональным статусом и поведенческими барьерами. В этих условиях особенно актуальной становится разработка персонализированных подходов к диспансерному наблюдению, включающих интеграцию клинико-функциональных, лабораторных, психосоматических и поведенческих маркеров, а также применение современных технологий, включая методы искусственного интеллекта, для ранней стратификации риска и повышения эффективности лечения.

## ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Дизайн исследования, клиническая характеристика больных

Проведение диссертационного исследования одобрено Комитетом по этике ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 155 от 29.11.2023), а также соответствует требованиям надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice – GCP) и Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования». Все пациенты, включенные в исследование, были информированы о его характере, поставленной цели и задачах, ожидаемых результатах, возможных осложнениях и дали добровольное согласие на участие.

Базой для набора участников исследования являлся амбулаторный консультативно-диагностический центр ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2».

Диссертационная работа представляет собой открытое одноцентровое нерандомизированное двухэтапное сравнительное исследование.

Для решения поставленных задач исследование выполнено в 2 этапа:

1 этап – ретроспективный анализ амбулаторных карт больных артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких;

2 этап – наблюдательное аналитическое когортное исследование больных артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких – проспективный анализ пациентов 1 этапа.

Объектом исследования являлись пациенты, имеющие в анамнезе установленный диагноз артериальной гипертензии (Российское кардиологическое общество, 2020, 2024) [5, 6] в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2023; Российское респираторное общество, 2023, 2024;) в течение  $\geq 2$  лет [30, 31, 121].

Критериями включения в исследование являлись:

- подписание пациентами добровольного информированного согласия на участие в исследовании;
- возраст 45–59 лет (средний возраст по классификации ВОЗ);
- в основные группы: артериальная гипертензия в сочетании с отсутствием/наличием частых обострений хронической обструктивной болезни легких в течение  $\geq 2$  лет;
- в группу сравнения: артериальная гипертензия в течение  $\geq 2$  лет.

Критерии, на основании которых пациенты не включались в исследование:

- отсутствие добровольного информированного согласия на участие в исследовании;
- клинические выраженные формы ишемической болезни сердца;
- бронхиальная астма;
- туберкулез легких;
- бронхоэктатическая болезнь;
- муковисцидоз;
- интерстициальные болезни легких;
- профессиональные заболевания органов дыхания;
- злокачественные новообразования;
- хроническая болезнь почек 3б, 4 и 5 стадий;
- СД 1, 2 типа и другие специфические типы СД;
- нарушения мозгового кровообращения в анамнезе и их последствия;
- хроническая сердечная недостаточность более I ФК;
- прием алкоголя более 21 стандартной дозы (дринков) в неделю у мужчин и более 14 стандартных доз (дринков) – у женщин;
- острые воспалительные заболевания и хронические заболевания в стадии обострения.

За период с января 2023 г. по декабрь 2024 г. проведен скрининг на предмет включения в исследование 324 больных, имеющих в анамнезе АГ и ХОБЛ, АГ. Критериям включения и невключения в исследование соответствовал

251 пациент. Все пациенты с коморбидным течением АГ и ХОБЛ были разделены на две группы: 1 группа – АГ в сочетании с ХОБЛ без частых обострений ( $n = 101$ ); 2 группа – АГ в сочетании с ХОБЛ с частыми обострениями ( $n = 98$ ), 3 группу составили пациенты с АГ ( $n = 52$ ).

Дизайн исследования представлен на Рисунке 2.1.

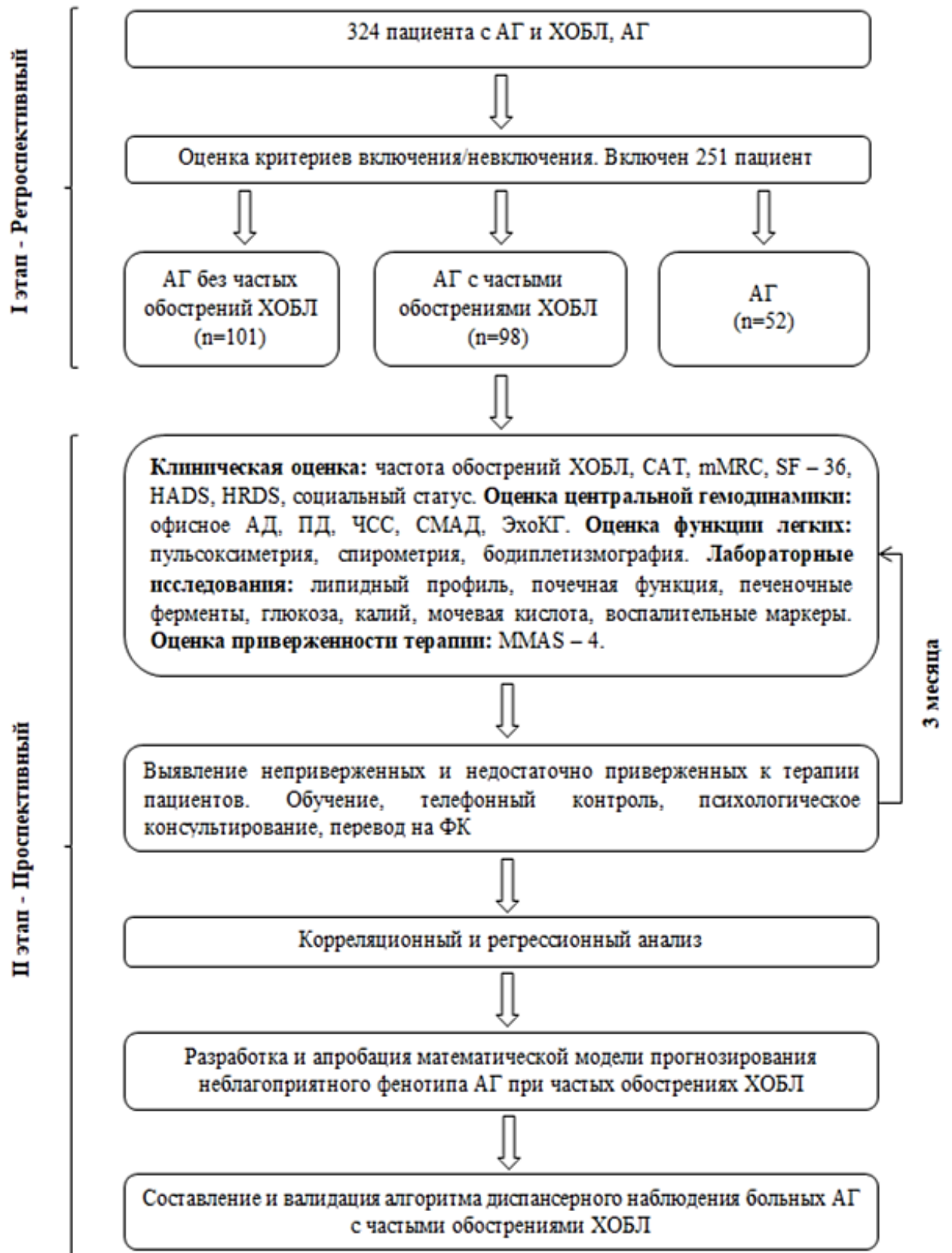


Рисунок 2.1 – Дизайн исследования

Клиническая характеристика больных, включенных в исследование, представлена в Таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Клиническая характеристика исследуемых групп

Показатели		АГ + ХОБЛ (n = 101)	АГ + ХОБЛ с частыми обострениями (n = 98)	АГ (n = 52)	p
Возраст, лет		55 [52; 58]	54 [52; 56]	54,5 [53; 57]	$_{1,2} = 0,112$ $_{1,3} = 0,955$ $_{2,3} = 0,151$
Пол, n, %	мужчины	54 (53,5 %)	48 (49,0 %)	25 (48,1 %)	$_{1,2,3} > 0,999$
	женщины	47 (46,5 %)	50 (51,0 %)	27 (51,9 %)	$_{1,2,3} > 0,999$
Длительность АГ, лет		6 [5; 8]	6 [4; 9]	6 [4; 8]	$_{1,2} = 0,817$ $_{1,3} = 0,820$ $_{2,3} = 0,836$
Длительность ХОБЛ, лет		7 [5; 9]	7 [5; 10]	—	0,769
Индекс курения (пачка-лет) для курящих		14 [9; 16]	13 [8; 15]	9 [6; 11]	$_{1,2} = 0,427$ $_{1,3} = 0,036^*$ $_{2,3} = 0,043^*$
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м <sup>2</sup>		27 [25; 30]	26 [24; 29]	28 [26; 30]	$_{1,2} = 0,286$ $_{1,3} = 0,390$ $_{2,3} = 0,093$
Тяжесть АГ, n, %	1 степень	14 (13,9 %)	11 (11,2 %)	7 (13,5 %)	$_{1,2} = 0,506$ $_{1,3} = 0,920$ $_{2,3} = 0,660$
	2 степень	40 (39,6 %)	38 (38,8 %)	20 (38,5 %)	$_{1,2} = 0,782$ $_{1,3} = 0,810$ $_{2,3} = 0,913$
	3 степень	47 (46,5 %)	49 (50,0 %)	25 (48,0 %)	$_{1,2} = 0,640$ $_{1,3} = 0,774$ $_{2,3} = 0,674$



## Продолжение Таблицы 2.1

Показатели		АГ + ХОБЛ (n = 101)	АГ + ХОБЛ с частыми обострениями (n = 98)	АГ (n = 52)	p
Категория ХОБЛ, n, %	А	33 (32,7 %)	0 (0 %)	—	< 0,001*
	В	68 (67,3 %)	0 (0 %)	—	< 0,001*
	Е	0 (0 %)	98 (100 %)	—	< 0,001*
Примечание: * статистически значимое различие показателей; АГ – артериальная гипертензия; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.					

Результаты оценки клинической характеристики обследованных больных позволяют сделать вывод, что группы сопоставимы по возрасту, полу, продолжительности заболевания, ИМТ, степени тяжести АГ.

Структура сопутствующих заболеваний в исследуемых группах представлена в Таблице 2.2.

Таблица 2.2 – Сопутствующие заболевания у пациентов в исследуемых группах

Показатели	АГ + ХОБЛ (n = 101)	АГ + ХОБЛ с частыми обострениями (n = 98)	АГ (n = 52)	p
	n, %			
Заболевания позвоночника дегенеративно-дистрофического генеза	54 (53,5 %)	57 (58,2 %)	31 (59,6 %)	1,2 = 0,307 1,3 = 0,439 2,3 = 0,497
Заболевания ЛОР-органов	13 (12,9 %)	11 (11,2 %)	9 (17,3 %)	1,2 = 0,538 1,3 = 0,321 2,3 = 0,229
ИБС: стабильная стенокардия	19 (18,8 %)	20 (20,4 %)	4 (7,7 %)	1,2 = 0,322 1,3 = 0,020* 2,3 = 0,018*

Продолжение Таблицы 2.2

Показатели		АГ + ХОБЛ (n = 101)	АГ + ХОБЛ с частыми обострениями (n = 98)	АГ (n = 52)	p
		n, %			
Стадия ХБП	C1	4 (4,0 %)	3 (3,1 %)	14 (26,9 %)	1,2 = 0,635 1,3 < 0,001* 2,3 < 0,001*
	C2	49 (48,5 %)	44 (44,9 %)	31 (59,6 %)	1,2 = 0,415 1,3 = 0,093 2,3 = 0,045*
	C3a	48 (47,5 %)	51 (52,0 %)	7 (13,5 %)	1,2 = 0,368 1,3 = 0,016* 2,3 = 0,004*
Заболевания мочеполовой системы		20 (19,8 %)	18 (18,4 %)	8 (15,4 %)	1,2 = 0,634 1,3 = 0,417 2,3 = 0,496
Заболевания желудочно-кишечного тракта		24 (23,8 %)	21 (21,4 %)	11 (21,2 %)	1,2 = 0,517 1,3 = 0,452 2,3 = 0,823
Варикозная болезнь вен нижних конечностей		42 (41,6 %)	45 (45,9 %)	21 (40,4 %)	1,2 = 0,269 1,3 = 0,644 2,3 = 0,173
Заболевания щитовидной железы		8 (7,9 %)	7 (7,1 %)	3 (5,8 %)	1,2 = 0,640 1,3 = 0,412 2,3 = 0,483
Примечание: * статистически значимое различие показателей; АГ – артериальная гипертензия; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.					

Оценка характера сопутствующей патологии обнаружила большую частоту ишемической болезни сердца в группах с сочетанным течением АГ и ХОБЛ в сравнении с группой АГ. Так, в группе АГ при ХОБЛ без частых обострений выявлено 18,8 % пациентов, имеющих стабильную стенокардию в анамнезе

( $p = 0,020$ ), в группе АГ с частыми обострениями ХОБЛ – 20,4 % пациента ( $p = 0,018$ ), в группе АГ – 7,7 % пациента.

Во всех группах превалировала патология позвоночника дегенеративно-дистрофического характера без статистической разницы между группами. Часто выявлялась патология вен нижних конечностей ( $p > 0,05$ ). Самыми распространенными заболеваниями ЛОР-органов являлись искривление носовой перегородки и вазомоторный ринит; желудочно-кишечного тракта – дискинезия желчевыводящих путей; мочеполовой системы – гиперплазия предстательной железы и хронический цистит; щитовидной железы – субклинический гипотиреоз ( $p > 0,05$ ).

Частота ХБП стадии С1 была значимо ниже в группах с сочетанным течением АГ и ХОБЛ (при отсутствии частых обострений – 4,0 %, при частых обострениях – 3,1 % больных) по сравнению с группой АГ – 26,9 % больных ( $p < 0,001$ ). Напротив, ХБП стадии С3а в группе АГ в сочетании с ХОБЛ встречалась статистически значимо чаще (при отсутствии частых обострений – 47,5 % больных, при частых обострениях – 52,0 % больных) в сравнении с группой АГ – 13,5 % пациентов ( $p = 0,016$ ;  $p = 0,004$ ).

У всех пациентов оценивался индекс коморбидности Charlson. В группе АГ без частых обострений ХОБЛ и группе АГ и ХОБЛ с частыми обострениями он составил 3 [2; 4] балла, в группе АГ – 2 [2; 3] балла ( $p > 0,05$ ).

Всем пациентам проводилось обследование, включающее использование клинических, лабораторных, инструментальных, психодиагностических, статистических методов исследования. Выводы сформулированы по результатам статистической обработки полученных данных.

## **2.2 Клинические методы исследования**

Общеклиническое обследование включало в себя: сбор жалоб и анамнеза, измерение офисного АД, расчет пульсового АД (ПД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), анализ выраженности симптомов ХОБЛ (заполнение

опросников CAT и mMRC), анализ получаемой антигипертензивной и бронхолитической терапии, исследование социального статуса, оценка КЖ (шкала SF-36).

Измерение офисного систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) проводили с использованием стандартной методики Н. С. Короткова на плечевой артерии слева. Оценивали средние показатели САД и ДАД после трех измерений с интервалом 2–3 мин.

Верификацию АГ осуществляли при уровне АД  $\geq 140/90$  мм рт. ст. при офисном измерении и/или ретроспективно, на основании медицинской документации. В соответствии с рекомендациями Российского кардиологического общества (2020, 2024) оценивали степень АГ [5, 6]:

АГ 1 степени: САД – 140–159 и/или ДАД 90–99 мм рт. ст.;

АГ 2 степени: САД – 160–179 и/или ДАД 100–109 мм рт. ст.;

АГ 3 степени: САД –  $\geq 180$  и/или ДАД  $\geq 110$  мм рт. ст.

Все измерения АД проводили с помощью механического тонометра CS – 106 (CS Medica, Китай, регистрационное удостоверение на медицинское изделие от 24.05.2006 № ФСЗ 2009/04071).

Расчет ПД осуществляли по формуле:

$$\text{ПД} = \text{САД} - \text{ДАД}$$

Измерение ЧСС осуществляли за 60 секунд в покое.

Диагноз ХОБЛ верифицировали в соответствии с международными клиническими рекомендациями GOLD (2023), а также национальными клиническими рекомендациями Российского респираторного общества (2023, 2024) [30, 31, 121]. Критериями установления диагноза и распределения по категориям ХОБЛ являлись: данные клинического и спирографического исследования (уменьшение отношения объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1) к форсированной жизненной емкости лёгких (ФЖЕЛ) менее

70 %), оценка частоты обострений, данные опросников mMRC и CAT (Рисунок 2.2).

Обострение ХОБЛ определяли как острое событие, характеризующееся одышкой и/или кашлем с отделением мокроты, которые ухудшаются в течение  $\leq 14$  дней, сопровождаются тахипноэ и/или тахикардией и приводит к изменению режима используемой терапии [20, 121].

В рамках исследования рассматривались обострения, которые приводили к госпитализации, а также обострения, требующие назначения антибактериальных препаратов или системных глюкокортикостероидов (тяжелые обострения), и обострения, для которых было достаточно усиления бронхолитической терапии (нетяжелые обострения). Под частыми обострениями понимали наличие обострений ХОБЛ  $\geq 2$  раз в год (категория E) [31, 121].

Анамнез обострений	Категория ХОБЛ	
$\geq 2$ нетяжелых обострения или $\geq 1$ тяжелое обострение за последний год	<b>E</b>	
0 или 1 нетяжелое обострение за последний год	<b>A</b>	<b>B</b>
	mMRC 0-1 CAT < 10	mMRC $\geq 2$ CAT $\geq 10$
	Симптомы	

Рисунок 2.2 – Подразделение больных с ХОБЛ на категории ABE

Каждый включенный в исследование пациент тестирован по шкале CAT (COPD Assessment Test). CAT представляет собой опросник, состоящий из 8 вопросов, направленных на оценку различных аспектов здоровья и КЖ пациентов с ХОБЛ. Опросник был разработан для выявления влияния ХОБЛ на

повседневную деятельность и общее самочувствие пациента [96, 100]. Вопросы касаются следующих аспектов: одышка при физической активности, уровень энергии, уровень комфорта при дыхании, влияние болезни на повседневные занятия, выраженность кашля, наличие мокроты, влияние болезни на сон, общее самочувствие.

Каждый вопрос оценивается по шкале от 0 до 5, где 0 – «нет проблем», а 5 – «очень серьезные проблемы». Общий балл по шкале САТ может варьироваться от 0 до 40.

Респонденты заполняли анкету самостоятельно, отвечая на вопросы, касающиеся их состояния за последние 7 дней. После сбора данных суммировали результаты по каждому вопросу. Сумма баллов САТ указывала, как ХОБЛ влияет на КЖ больного:

- 0–10 – низкий уровень влияния ХОБЛ на КЖ;
- 11–20 – умеренный уровень влияния;
- 21–30 – высокий уровень влияния;
- 31–40 – очень высокий уровень влияния.

Выраженность одышки у пациентов с ХОБЛ оценивали с помощью модифицированного опросника mMRC (The Modified Medical Research Council Dyspnea Scale) [100]. Пациенту предлагали выбрать одно из пяти утверждений, которое наиболее точно характеризует степень тяжести его одышки: от 0 («я чувствую одышку только при сильной физической нагрузке») до 4 («у меня слишком сильная одышка, чтобы выходить из дома, или я задыхаюсь, когда одеваюсь или раздеваюсь»).

Все пациенты, включенные в исследование, получали базовую антигипертензивную терапию: ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, блокаторы кальциевых каналов, тиазидные и тиазидоподобные диуретики в индивидуально подобранных дозах.

Все пациенты получали стандартную фармакотерапию ХОБЛ согласно международным и национальным рекомендациям [30, 31, 121]. Медикаментозное лечение пациентов с ХОБЛ категории А включало один из бронходилататоров

длительного действия – антагонист М-холинорецепторов (ДДАХ) или агонист  $\beta_2$ -рецепторов (ДДБА). В структуру ДДАХ входили такие препараты как тиотропия бромид, аклидиний, гликопирроний, в структуру ДДБА – формотерол, салметерол, индакатерол.

Категория В получала терапию двойной комбинацией ДДАХ + ДДБА.

Категория Е получала терапию комбинацией ДДАХ + ДДБА +/- ингаляционный кортикостероид (ИГКС) (беклометазон, будесонид, мометазона фуруат, флутиказона пропионат, флутиказона фуруат).

Проводилась оценка социального статуса (Приложение А) – наличие семьи, образования, социальная группа (пенсионер/не пенсионер), рабочая активность пациента (работает/не работает), уровень дохода (ниже прожиточного минимума/равно или выше прожиточного минимума).

Всем пациентам проводили исследование КЖ с помощью опросника SF-36 (Short Form 36 Health Survey). Данный опросник позволяет получить информацию о физическом, эмоциональном, социальном состоянии пациентов [141] и представлен 36 вопросами, которые объединены в восемь шкал:

- 1) физическая функция (Physical Functioning – PF) – оценивает способность выполнять различные физические активности;
- 2) функционирование в условиях плохого здоровья (Role-Physical Functioning – RP) – измеряет ограничения в деятельности из-за физического состояния;
- 3) болезненные ощущения (Bodily pain – BP) – оценивает интенсивность и влияние боли на повседневную жизнь;
- 4) общее состояние здоровья (General Health – GH) – отражает общее восприятие здоровья респондентом;
- 5) жизненная активность (Vitality – VT) – измеряет уровень энергии и усталости;
- 6) социальное функционирование (Social Functioning – SF) – оценивает влияние здоровья на социальные взаимодействия;

7) эмоциональное функционирование (Role Emotional – RE) – измеряет ограничения в эмоциональной деятельности;

8) психическое здоровье (Mental Health – MH) – оценивает общее психическое состояние.

Шкалы группируются в два основных показателя:

1) физический компонент здоровья (Physical health – PH) включает в себя шкалы с 1 по 4 (физическая функция, функционирование в условиях плохого здоровья, болезненные ощущения, общее состояние здоровья);

2) психологический компонент здоровья (Mental Health – MeH) представлен шкалами с 5 по 8 (жизненная активность, социальное функционирование, эмоциональное функционирование, психическое здоровье).

Пациенты заполняли анкету самостоятельно, отвечая на вопросы о состоянии их здоровья за последние 4 недели. После сбора данных результаты каждой из восьми шкал преобразуются в баллы от 0 до 100, где более высокая оценка указывает на более высокий уровень КЖ пациента.

### **2.3 Лабораторные методы исследования**

Все лабораторные методы исследования проводили в клинико-диагностической лаборатории ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2». Биохимическое исследование крови выполняли на автоматическом биохимическом анализаторе ERBA (Erba Lachema s. r. o., Чехия, регистрационное удостоверение на медицинское изделие от 11.01.2017 № ФСЗ 2011/09043) при помощи адаптированных реагентов ERBA Lachema (Чехия). Забор крови осуществляли утром натощак из периферических вен верхних конечностей с помощью вакуумной системы.

Лабораторное обследование включало в себя: исследование липидного обмена, глюкозы, мочевой кислоты, калия, креатинина, мочевины, аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), С-реактивного белка, фибриногена.



Для анализа липидного спектра были измерены концентрации общего холестерина (ОХС), липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицеридов (ТГ).

На основе пола, возраста и значений сывороточного креатина проводился расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) с помощью формулы СКД-ЕРІ (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) в модификации 2021 года [97]. Для расчета СКФ использовали on-line калькулятор, размещенный на сайте (<https://www.mdcalc.com/calc/3939/ckd-epi-equations-glomerular-filtration-rate-gfr>).

Стадии ХБП определены в соответствии с Клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации по хронической болезни почек (2021, 2024) [28, 29].

## **2.4 Инструментальные методы исследования**

### **2.4.1 Суточное мониторирование артериального давления**

Всем пациентам проводили суточное мониторирование АД (СМАД) по стандартному протоколу на аппарате «Card(X)plore» («Meditech», Венгрия). В дневной период измерения АД проводились с интервалом 15 минут, в ночной – 30 минут. Оценивали следующие параметры: 1) среднее суточное, среднее дневное, среднее ночное САД и ДАД (мм рт. ст.); 2) дневная, ночная вариабельность САД и ДАД (мм рт. ст.); суточный индекс САД и ДАД (%); скорость утреннего подъема САД и ДАД (мм рт. ст./ч); дневная, ночная ЧСС (уд. в мин.).

По уровню снижения САД и ДАД в ночное время определяли 4 типа суточных кривых АД (Таблица 2.3).

Таблица 2.3 – Типы суточных кривых АД

Степень ночного снижения АД	Тип кривой	Суточный индекс, %
Нормальное ночное снижение АД	«dipper»	10–20
Недостаточное ночное снижение АД	«non-dipper»	< 10
Чрезмерное ночное снижение АД	«over-dipper»	> 20
Устойчивое ночное повышение АД	«night peaker»	< 0

#### 2.4.2 Пульсоксиметрия

Всем пациентам оценивали оксигенацию артериальной крови и пульс с помощью медицинского пульсоксиметра YX301 (Армед, Китай, регистрационное удостоверение на медицинское изделие от 13.09.2021 № ФСЗ 2010/07461).

#### 2.4.3 Спирография

Исследование функции внешнего дыхания проводили на спирографе MicroLab (CareFusion, Великобритания, регистрационное удостоверение на медицинское изделие от 17.09.2013 № ФСЗ 2010/08106) по методике, утвержденной Российским респираторным обществом в 2023 году [61]. Оценивали объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) в % от должной величины.

#### 2.4.4 Бодиплетизмография

С помощью метода бодиплетизмографии всем пациентам исследовали легочные объемы: функциональную остаточную емкость легких (ФОЕ, в % от должного), остаточный объем легких (ООЛ, в % от должного), общую емкость легких (ОЕЛ, в % от должного), а также отношение ООЛ/ОЕЛ (в %) [38]. Исследование проводили на бодиплетизмографе Power Cube Body (Ganshorn

Medizin Electronic GmbH, Германия, регистрационное удостоверение на медицинское изделие от 24.01.2011 № ФСЗ 2011/08859).

### **2.4.5 Эхокардиография**

Трансторакальное эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) проводили на ультразвуковых сканнерах Mindray DC-7 (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics, КНР, регистрационное удостоверение на медицинское изделие от 17.07.2009 № ФСЗ 2009/04786) и ACUSON Aspen (Siemens, США, регистрационное удостоверение на медицинское изделие от 07.07.2003 МЗ РФ № 2003/986) при использовании основных режимов (М-, В- и доплерография).

При выполнении ЭхоКГ придерживались рекомендаций Американского общества эхокардиографии (ASE) [126] и Европейской ассоциации визуализации сердечно-сосудистой системы (EACVI) 2017 года по стандартизации результатов трансторакальной эхокардиографии у взрослых [169].

Визуализация осуществлялась из стандартных эхокардиографических позиций. Анализировались средние значения по результатам измерений не менее трех сердечных циклов. Оценивали следующие параметры: индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), амплитуду систолической экскурсии трикуспидального кольца (TAPSE); среднее давление в легочной артерии (СДЛА); фракцию выброса (ФВ) ЛЖ по Simpson; фракционное изменение площади ПЖ (FAC).

## **2.5 Метод оценки тревожно-депрессивного состояния**

### **2.5.1 Госпитальная шкала тревоги и депрессии «HADS»**

С целью исследования психоэмоционального фона пациентов использовали Госпитальную шкалу тревоги и депрессии «HADS» (Hospital Anxiety and Depression Scale), разработанную A. S. Zigmond и R. P. Snaith в 1983 году

(Рисунок 2.3) [192]. Данная шкала обладает высокой дискриминантной валидностью в отношении выявления тревоги и депрессии у пациентов с соматической патологией, заполняется пациентом самостоятельно и является субъективной.

Бланк шкалы представлен 14 утверждениями, которые разделены на две части: в первой оценивают наличие у пациента тревоги, во второй – депрессии. Пациенту предлагали обозначить свое отношение к этим утверждениям, пользуясь следующей градацией оценок: «все время» (3 балла), «часто» (2 балла), «время от времени» (1 балл), «совсем не испытываю» (0 баллов). Врачом подсчитывался суммарный балл по каждой части шкалы, при этом выделяются 3 области значений:

- 0–7 баллов – норма (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии);
- 8–10 баллов – субклинически выраженная тревога/депрессия;
- 11 баллов и выше – клинически выраженная тревога/депрессия.

### Госпитальная Шкала Тревоги и Депрессии (HADS)

Каждому утверждению соответствуют 4 варианта ответа. Выберите тот из ответов, который соответствует Вашему состоянию, а затем просуммируйте баллы в каждой части.

Часть I (оценка уровня ТРЕВОГИ)	Часть II (оценка уровня ДЕПРЕССИИ)
<b>1. Я испытываю напряжение, мне не по себе</b> 3 - все время 2 - часто 1 - время от времени, иногда 0 - совсем не испытываю	<b>1. То, что приносило мне большое удовольствие, и сейчас вызывает у меня такое же чувство</b> 0 - определенно, это так 1 - наверное, это так 2 - лишь в очень малой степени, это так 3 - это совсем не так
<b>2. Я испытываю страх, кажется, что что-то ужасное может вот-вот случиться</b> 3 - определенно это так, и страх очень велик 2 - да, это так, но страх не очень велик 1 - иногда, но это меня не беспокоит 0 - совсем не испытываю	<b>2. Я способен рассмеяться и увидеть в том или ином событии смешное</b> 0 - определенно, это так 1 - наверное, это так 2 - лишь в очень малой степени, это так 3 - совсем не способен
<b>3. Беспокойные мысли крутятся у меня в голове</b> 3 - постоянно 2 - большую часть времени 1 - время от времени и не так часто 0 - только иногда	<b>3. Я испытываю бодрость</b> 3 - совсем не испытываю 2 - очень редко 1 - иногда 0 - практически все время
<b>4. Я легко могу присесть и расслабиться</b> 0 - определенно, это так 1 - наверное, это так 2 - лишь изредка, это так 3 - совсем не могу	<b>4. Мне кажется, что я стал все делать очень медленно</b> 3 - практически все время 2 - часто 1 - иногда 0 - совсем нет
<b>5. Я испытываю внутреннее напряжение или дрожь</b> 0 - совсем не испытываю 1 - иногда 2 - часто 3 - очень часто	<b>5. Я не слежу за своей внешностью</b> 3 - определенно, это так 2 - я не уделяю этому столько времени, сколько нужно 1 - может быть, я стал меньше уделять этому времени 0 - я слежу за собой так же, как и раньше
<b>6. Я испытываю неуверенность, мне постоянно нужно двигаться</b> 3 - определенно, это так 2 - наверное, это так 1 - лишь в некоторой степени, это так 0 - совсем не испытываю	<b>6. Я считаю, что мои дела (занятия, увлечения) могут принести мне чувство удовлетворения</b> 0 - точно так же, как и обычно 1 - да, но не в той степени, как раньше 2 - значительно меньше, чем обычно 3 - совсем так не считаю
<b>7. У меня бывает внезапное чувство паники</b> 3 - очень часто 2 - довольно часто 1 - не так уж часто 0 - совсем не бывает	<b>7. Я могу получить удовольствие от хорошей книги, радио- или телепрограммы</b> 0 - часто 1 - иногда 2 - редко 3 - очень редко
Количество баллов здесь _____	Количество баллов здесь _____

Рисунок 2.3 – Госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS

### 2.5.2 Шкала Гамильтона для оценки депрессии (HDRS)

Шкала депрессии Гамильтона – HDRS (Hamilton Rating Scale for Depression) представляет собой один из наиболее распространенных и широко используемых психодиагностических инструментов для клинической диагностики депрессии и оценки динамики ее течения (до, во время и после лечения) [127]. В отличие от шкалы HADS, с помощью которой проводится скрининговое выявление депрессии, HDRS предназначена для более глубокого ее изучения. Шкала является объективным методом диагностики депрессии, так как заполняется врачом при проведении клинического интервью.

Шкала Гамильтона состоит из 21 вопроса. Все признаки, включенные в шкалу, представляют собой группы симптомов, а не отдельные проявления депрессивного состояния. Пункты шкалы должны отражать состояние пациента в течение последних нескольких дней или предыдущей недели. Для оценки следует выбирать вариант ответа, наиболее точно характеризующий состояние пациента. Суммарный балл определяется на основе первых 17 пунктов, из которых 9 оцениваются по шкале от 0 до 4, а 8 – от 0 до 2. Четыре последних пункта (с 18-го по 21-й) предназначены для оценки дополнительных симптомов депрессии и определения подтипов депрессивного расстройства. Баллы, полученные по этим четырем пунктам, не учитываются при определении степени выраженности депрессии и не включаются в подсчет общего балла шкалы Гамильтона, который отражает тяжесть депрессивного расстройства. Итоговый балл по первым 17 пунктам шкалы Гамильтона интерпретируется следующим образом:

- 0–7 – норма;
- 8–13 – легкое депрессивное расстройство;
- 14–18 – депрессивное расстройство средней степени тяжести;
- 19–22 – тяжелое депрессивное расстройство;
- более 23 – крайне тяжелое депрессивное расстройство.

## 2.6 Метод оценки приверженности к терапии

Оценку приверженности к лечению проводили с помощью опросника Мориски – Грина – MMAS-4 (4-item Morisky Medication Adherence Scale), который валидизирован и широко применяется в клинической практике [102]. Преимуществами теста является его краткость, быстрота выполнения, универсальность и простота интерпретации результатов.

Тест включает 4 вопроса:

- Случалось ли, что Вы забывали принять лекарства?
- Нарушаете ли Вы иногда часы приёма лекарств?
- Пропускаете ли Вы прием препаратов, если чувствуете себя хорошо?
- Если Вы чувствуете себя плохо после приема лекарств, пропускаете ли Вы следующий прием?

На каждый вопрос необходимо выбрать положительный или отрицательный ответ (да/нет). Ответ «да» оценивался в 0 баллов, ответ «нет» – в 1 балл. Пациенты самостоятельно отвечали на вопросы, выбирая один из 2 вариантов ответов. При обработке подсчитывали суммарный балл. Комплаентными к терапии считались пациенты, набравшие по результатам опроса 4 балла (ответили на все вопросы «нет»). Больные, набравшие 3 балла, считались недостаточно приверженными и находящимися в группе риска по развитию неприверженности. Пациенты, набравшие 2 балла и менее, считались неприверженными к терапии.

На II этапе исследования с неприверженными и недостаточно приверженными к антигипертензивной терапии пациентами была проведена комплексная работа: обучение правильному приему назначенных лекарственных средств (ЛС), мониторинг соблюдения пациентом режима приема ЛС посредством телефонной связи, психологическое консультирование. Пациентов с недостигнутыми целевыми значениями АД переводили на фиксированные комбинации (ФК) антигипертензивных препаратов. Через 3 месяца от начала исследования проводилась повторная оценка приверженности и клинического эффекта от терапии.

## 2.7 Методы статистического анализа

Проверка ошибок ввода у бинарных и категориальных данных проверялась анализом частот, методами разведочного анализа Тьюки, Хампела, Грабса и хи-квадрат определялись выпадающие значения («выбросы») у непрерывных данных. Отсутствующие данные измерений оставляли без изменений, методы восполнения средними значениями или регрессионными уравнениями не применялись.

Распределение непрерывных данных исследовалось на согласие с законом нормального распределения критерием Шапиро – Уилка. Проверка однородности отклонений переменных в группах проводилась F-критерием Фишера.

Описание показателей представлено в виде медианы [первый квартиль; третий квартиль] (МЕД [Q1; Q3]) для непрерывных данных; количество пациентов, частота для бинарных данных; количество и частота пациентов в каждой категории у категориальных данных.

Сравнение непрерывных данных в группах проводилось U-критерием Манна – Уитни. Сравнение непрерывных данных в разных временных точках внутри групп проводилось критерием Вилкоксона. Проводилась оценка абсолютного смещения распределений вычислением псевдомедианы парных разностей значений с построением 95 % ДИ для смещения и относительного (относительно усредненного отклонения) смещения расчетом стандартизированной разницы средних с 95 % ДИ. Бинарные и категориальные показатели между группами сравнивались точным критерием Фишера, а в разных временных точках внутри групп – критерием Мак-Немара. Числовые ассоциации между двумя непрерывными переменными исследовались путем расчета коэффициентов корреляции Спирмена, между другими типами переменных с помощью бисериальных коэффициентов корреляции.

Методом построения логистических регрессий выявлялись предикторы негативных событий. Модели многофакторных регрессий строились методами обратного шага из однофакторных моделей для некоррелируемых (модуль

коэффициента корреляции  $r < 0,3$ ) ковариат с достигнутыми уровнями значимости  $p$  не более 0,3. Методами ROC-анализа для формул риска многофакторных моделей рассчитывался наилучший по индексу Юдена порог риска, с 95 % ДИ оценивались прогностические характеристики: чувствительность, специфичность, частота случаев метода, фактическая частота случаев, положительная прогностическая ценность, отрицательное прогностическое значение, положительное и отрицательное отношение правдоподобия. Тестом Хосмера – Лемешова исследовали согласованность прогностических частот многофакторных моделей с фактическими частотами негативных событий.

С помощью метода машинного обучения XGboost построен ансамбль обучающих деревьев неблагоприятного течения АГ при ХОБЛ на тренировочной выборке (70 % пациентов с АГ при ХОБЛ). Исследована важность предикторов. Методами ROC-анализа проведена оценка качества предсказательной способности ансамбля деревьев на тестовой выборке (30 % пациентов с АГ при ХОБЛ). Сравнение показателей AUC модели многофакторной регрессии и ансамбля XGboost сделано с помощью теста ДеЛонга.

Все тесты сравнений были двусторонними. Пороговым уровнем значимости было значение 0,05: различие считалось статистически значимым, если  $p < 0,05$ ; данные принимались как нормально распределенные, если  $p > 0,05$ ; предикторы считались статистически значимыми, если  $p < 0,05$ .

Расчет размера выборки проводился по модели логистической регрессии неблагоприятного фенотипа АГ при ХОБЛ в программе G\*Power (версия 3.1.9.7) по процедуре Демиденко для выявления предикторов увеличивающих риск неблагоприятного фенотипа более чем в 2.4 раза с ошибкой первого рода 5 % и мощности 90 %.

Статистическая обработка данных проводилась в IDE RStudio (версия 2025.05.0 Build 496, URL <https://posit.co/download/rstudio-desktop/>) на языке R (версия 4.4.2, URL <https://www.R-project.org/>) с дополнительными пакетами (packages): для обработки таблиц dplyr (версии 1.1.4, URL <https://dplyr.tidyverse.org/>), для исследования бинарных данных binom



(версии 1.1-1.1, URL <https://cran.r-project.org/web/packages/binom/index.html>),  
графики строились с помощью пакета ggplot2 (версия 3.5.1, URL  
<https://ggplot2.tidyverse.org/>).

Консультативную помощь по статистической обработке оказывал канд.  
физ.-мат. наук Виталий Леонидович Лукинов.

### ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### **3.1 Клинико-функциональные особенности течения артериальной гипертензии при частых обострениях хронической обструктивной болезни легких**

##### **3.1.1 Оценка клинических проявлений у больных артериальной гипертензией при хронической обструктивной болезни легких с частыми обострениями**

Согласно клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации по артериальной гипертензии у взрослых (2024) для всех пациентов с АГ, получающих антигипертензивную терапию, целевыми значениями системного АД являются показатели  $< 140/90$  мм рт. ст. Для пациентов моложе 65 лет, в связи с доказанными преимуществами по снижению риска сердечно-сосудистых осложнений целевыми значениями для САД являются 120–129 мм рт. ст., для ДАД – 70–79 мм рт. ст., при условии хорошей переносимости [6].

Измерение офисного (клинического) АД является основным методом определения величины и степени контроля АД. В настоящем исследовании по данным офисного измерения АД выявлено превышение целевых значений САД на фоне исходной антигипертензивной терапии ( $\geq 140$  мм рт. ст.) в группе АГ и ХОБЛ у 83,2 % ( $n = 84$ ), в группе АГ с частыми обострениями ХОБЛ у 90,8 % ( $n = 89$ ), в группе с изолированным течением АГ 75,0 % ( $n = 39$ ) ( $p > 0,05$ ). Превышение ДАД  $\geq 90$  мм рт. ст. отмечено у 82,2 % ( $n = 83$ ) обследованных в группе АГ и ХОБЛ без наличия частых обострений, у 92,8 % ( $n = 91$ ) в группе АГ и ХОБЛ с частыми обострениями и у 48,1 % ( $n = 25$ ) пациентов в группе с изолированным течением АГ (Таблица 3.1). При этом выявлено, что при АГ без коморбидности с ХОБЛ значительно чаще достигалось целевое ДАД ( $p < 0,001$ ). В ходе корреляционного анализа в общей когорте установлена отрицательная

корреляционная связь между уровнями офисных САД и ДАД и уровнем приверженности к терапии ( $r = -0,26$ ,  $p < 0,001$ ;  $r = -0,22$ ,  $p < 0,001$ ).

Таблица 3.1 – Отклонения от целевых показателей АД по данным офисного измерения в исследуемых группах

Показатели	АГ + ХОБЛ (n = 101)	АГ + ХОБЛ с частыми обострениями (n = 98)	АГ (n = 52)	p
	n, %			
САД ≥ 140, мм рт. ст.	84 (83,2 %)	89 (90,8 %)	39 (75,0 %)	1,2 = 0,178 1,3 = 0,256 2,3 = 0,097
ДАД ≥ 90, мм рт. ст.	83 (82,2 %)	91 (92,8 %)	25 (48,1 %)	1,2 = 0,153 1,3 < 0,001* 2,3 < 0,001*
Примечание: * статистически значимое различие показателей; АГ – артериальная гипертензия; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление.				

При офисном измерении АД отмечены более высокие значения медианы САД у пациентов с АГ и ХОБЛ с частыми обострениями – 155 [150,25; 168,75] мм рт. ст., в сравнении с пациентами из первой группы – 151 [147; 164] мм рт. ст. и третьей группы – 146 [137,75; 155,25] мм рт. ст., однако статистическая значимость не была достигнута ( $p > 0,05$ ). При сочетанном течении АГ и ХОБЛ с частыми обострениями также зарегистрированы более высокие значения ДАД – 97 [92; 100] мм рт. ст., в сравнении с пациентами, имеющими в анамнезе АГ без частых обострений ХОБЛ – 96 [91; 102] мм рт. ст. и только АГ – 88 [84; 95] мм рт. ст. ( $p < 0,001$ , Таблица 3.2).

Таблица 3.2 – Показатели системного АД по данным офисного измерения в исследуемых группах

Показатели	АГ + ХОБЛ (n = 101)	АГ + ХОБЛ с частыми обострениями (n = 98)	АГ (n = 52)	p
	Me [Q1; Q3]			
САД офисное, мм рт. ст.	151 [147; 164]	155 [150,25; 168,75]	146 [137,75; 155,25]	$_{1,2} = 0,182$ $_{1,3} = 0,640$ $_{2,3} = 0,164$
ДАД офисное, мм рт. ст.	96 [91; 101,50]	97 [92; 100]	88 [84; 95,50]	$_{1,2} = 0,674$ $_{1,3} < 0,001^*$ $_{2,3} < 0,001^*$
Примечание: * статистически значимое различие показателей; АГ – артериальная гипертензия; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; Me [Q1; Q3] – медиана [первый квартиль; третий квартиль].				

По результатам настоящего исследования не было выявлено статистической разницы ( $p > 0,05$ ) по пульсовому АД (ПД) между исследуемыми группами, однако отмечена тенденция к более высоким значениям медианы ПД в группе пациентов с изолированным течением АГ – 57,5 [50,5; 65] мм рт. ст., чем в группе АГ и ХОБЛ – 55 [52; 68] мм рт. ст., а также АГ и ХОБЛ с частыми обострениями – 54 [50; 68] мм рт. ст. (Таблица 3.3). Пульсовое давление  $\geq 60$  мм рт. ст. у пациентов с АГ регистрировалось чаще – 51,9 % (n = 27) случаев, по сравнению с пациентами группы АГ и ХОБЛ – 49,5 % (n = 50), а также группы АГ и ХОБЛ с частыми обострениями – 49 % (n = 48), однако статистическая разница не была достигнута ( $p > 0,05$ ).

Таблица 3.3 – Пульсовое давление по данным офисного измерения в исследуемых группах

Показатели	АГ + ХОБЛ (n = 101)	АГ + ХОБЛ с частыми обострениями (n = 98)	АГ (n = 52)	p
	Me [Q1; Q3]			
ПД, мм рт. ст.	55 [52; 68]	54 [50; 68]	57,5 [50,5; 65]	$_{1,2} = 0,281$ $_{1,3} = 0,213$ $_{2,3} = 0,144$
Примечание: * статистически значимое различие показателей; АГ – артериальная гипертензия; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ПД – пульсовое давление; Me [Q1; Q3] – медиана [первый квартиль; третий квартиль].				

Общеизвестно, что СМАД является незаменимым методом диагностики АГ, позволяющим выявить особенности течения данного заболевания и исключить тревожную реакцию пациента на измерение АД в медицинском учреждении [5, 6, 16]. Преимуществом СМАД, в сравнении с измерением офисного АД, является возможность получения информации об уровне АД в условиях повседневной активности пациента, проведение большого количества измерений на протяжении суток, возможность ночных измерений, оценки циркадных колебаний и вариабельности АД, а также высокая прогностическая ценность в отношении сердечно-сосудистых событий и поражения органов мишеней [32, 42, 151]. В многочисленных исследованиях подробно изучены показатели СМАД у пациентов с АГ, в том числе, при наличии сопутствующих заболеваний. Вместе с тем, особенности суточного профиля АД у больных с сочетанным течением АГ и частых обострений ХОБЛ остаются недостаточно изученными. В связи с этим, в настоящем исследовании проведен сравнительный анализ показателей СМАД в зависимости от наличия коморбидности АГ с ХОБЛ, а также в зависимости от частоты обострений ХОБЛ.

Основные параметры СМАД представлены в Таблице 3.4.

При проведении 24-часового СМАД во всех исследуемых группах регистрировались повышенные показатели среднесуточного САД: в группе АГ и ХОБЛ – 141 [132; 148] мм рт. ст., в группе АГ и частых обострений ХОБЛ – 144 [136; 150,75] мм рт. ст., в группе АГ – 139 [129,75; 146] мм рт. ст. Выявлено, что медиана среднесуточного САД в группе АГ и частых обострений ХОБЛ статистически значимо превышала медиану данного показателя в группе АГ ( $p = 0,011$ ). Однонаправленные изменения наблюдались и при сравнительном анализе среднего дневного САД между группой АГ и ХОБЛ с частыми обострениями и группой АГ, которые составили 148,5 [139,25; 155] мм рт. ст. и 142 [133; 150] мм рт. ст. соответственно ( $p = 0,011$ ).

Получены статистически значимые различия медианы среднего ночного САД при сравнении групп с коморбидным течением АГ и ХОБЛ (как с частыми обострениями, так и без них) и АГ без коморбидности. Так, медиана среднего ночного АД в группе АГ и ХОБЛ составила 138,5 [131,25; 146] мм рт. ст., при АГ и частых обострениях ХОБЛ – 141 [130; 146] мм рт. ст., в группе АГ – 128 [122,75; 135,25] мм рт. ст.

При анализе среднесуточного ДАД, среднего дневного ДАД, среднего ночного ДАД, наиболее высокие значения медианы зарегистрированы в группе АГ и ХОБЛ с частыми обострениями, при этом достигнута статистическая разница относительно группы АГ ( $p < 0,001$ ). Кроме того, в группе пациентов с фенотипом АГ и ХОБЛ с частыми обострениями оказались статистически значимо выше показатели дневной и ночной вариабельности САД и ДАД, относительно группы АГ и ХОБЛ без наличия частых обострений и группы АГ.

При анализе скорости утреннего подъема САД и ДАД в группе АГ и ХОБЛ медиана составила 11 [10; 12] и 6 [5; 7] мм рт. ст. соответственно, при частых обострениях ХОБЛ – 13 [11; 14] и 7 [6; 8] мм рт. ст., что оказалось значимо выше, чем в группе АГ без коморбидности с ХОБЛ, где медиана данных показателей была равна 7 [6; 7] и 4 [4; 5] мм рт. ст. соответственно ( $p < 0,001$ ).

Таблица 3.4 – Показатели СМАД в исследуемых группах

Показатели	АГ + ХОБЛ (n = 101)	АГ + ХОБЛ с частыми обострениями (n = 98)	АГ (n = 52)	p
	Me [Q1; Q3]			
Среднее суточное САД, мм рт. ст.	141 [132; 148]	144 [136; 150,75]	139 [129,75; 146]	$_{1,2} = 0,191$ $_{1,3} = 0,191$ $_{2,3} = 0,011^*$
Среднее дневное САД, мм рт. ст.	145 [137; 151]	148,5 [139,25; 155]	142 [133; 150]	$_{1,2} = 0,156$ $_{1,3} = 0,156$ $_{2,3} = 0,011^*$
Среднее ночное САД, мм рт. ст.	138,5 [131,25; 146]	141 [130; 146]	128 [122,75; 135,25]	$_{1,2} = 0,918$ $_{1,3} = 0,011^*$ $_{2,3} = 0,008^*$
Среднее суточное ДАД, мм рт. ст.	88 [83,25; 92,75]	89 [85; 93]	80 [73,75; 85,5]	$_{1,2} = 0,184$ $_{1,3} < 0,001^*$ $_{2,3} < 0,001^*$
Среднее дневное ДАД, мм рт. ст.	91,5 [86; 96,75]	93 [88; 95]	84,5 [81; 92]	$_{1,2} = 0,743$ $_{1,3} < 0,001^*$ $_{2,3} < 0,001^*$
Среднее ночное ДАД, мм рт. ст.	87 [81; 90]	87 [81,25; 91]	78,5 [75; 86]	$_{1,2} = 0,634$ $_{1,3} < 0,001^*$ $_{2,3} < 0,001^*$
Вариабельность САД днем, мм рт. ст.	16 [15; 17]	17 [15; 19]	13 [11; 16,25]	$_{1,2,3} < 0,001^*$
Вариабельность САД ночью, мм рт. ст.	16 [14; 17]	17 [15; 18]	11 [9; 14]	$_{1,2} = 0,002^*$ $_{1,3} < 0,001^*$ $_{2,3} < 0,001^*$
Вариабельность ДАД днем, мм рт. ст.	14 [14; 15]	15 [14; 16,75]	11 [9; 13]	$_{1,2} = 0,003^*$ $_{1,3} < 0,001^*$ $_{2,3} < 0,001^*$
Вариабельность ДАД ночью, мм рт. ст.	13 [12; 14]	14 [13; 15]	9 [7; 11,25]	$_{1,2,3} < 0,001^*$

Продолжение Таблицы 3.4

Показатели	АГ + ХОБЛ (n = 101)	АГ + ХОБЛ с частыми обострениями (n = 98)	АГ (n = 52)	p
	Me [Q1; Q3]			
Скорость утреннего подъема САД, мм рт. ст./ч	11 [10; 12]	13 [11; 14]	7 [6; 7]	1,2,3 < 0,001*
Скорость утреннего подъема ДАД, мм рт. ст./ч	6 [5; 7]	7 [6; 8]	4 [4; 5]	1,2,3 < 0,001*
Примечание: * статистически значимое различие показателей; Me [Q1; Q3] – медиана [первый квартиль; третий квартиль].				

В когорте пациентов с фенотипом АГ и ХОБЛ с частыми обострениями доминировал патологический тип суточного профиля АД (СПАД) non-dippers – 59,2 % (n = 58), что свидетельствует о недостаточном снижении АД в ночные часы. Частота встречаемости варианта night-peakers составила 21,4 % (n = 21), тогда как dippers наблюдался лишь в 19,4 % (n = 19) случаев. Среди лиц с АГ и ХОБЛ, но без наличия частых обострений, распределение вариантов СПАД было следующим: non-dippers – 55,5 % (n = 56); night-peakers – 15,8 % (n = 16); dippers – 28,7 % (n = 29). В группе больных АГ без коморбидности с ХОБЛ преобладающим вариантом СПАД оказался dippers, составляя 69,2 % (n = 36), в то время как non-dippers наблюдались лишь в 17,3 % (n = 9) случаев (Рисунок 3.1).



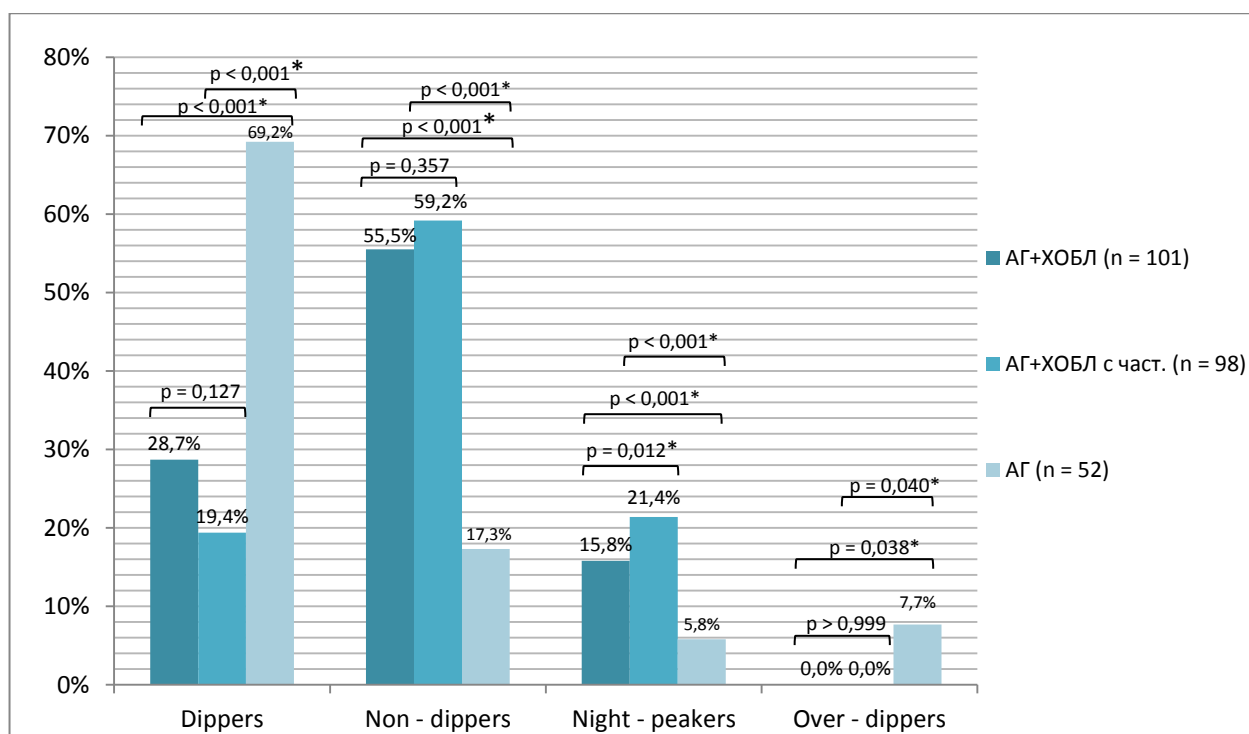


Рисунок 3.1 – Варианты суточного профиля АД в исследуемых группах

Таким образом, особенностью течения АГ при ХОБЛ с частыми обострениями является ее неблагоприятный суточный профиль с преобладанием повышения АД в ночном периоде (non-dippers, night-peakers) и высокой суточной вариабельностью, что, в свою очередь, является предиктором раннего ПОМ и развития ССО. Результаты проведенного исследования подтверждают ранее опубликованные данные [11, 32, 42, 43, 151].

При офисной оценке ЧСС отмечено, что при сочетании АГ и ХОБЛ с частыми обострениями медиана ЧСС составила 85,5 [81; 90] ударов в 1 минуту против 81 [77; 86] ударов в 1 минуту в группе АГ и ХОБЛ и 70,5 [66; 77] ударов в 1 минуту в группе АГ ( $p < 0,001$ ) (Рисунок 3.2). По результатам СМАД выявлены однонаправленные изменения и наибольшая медиана дневного и ночного ЧСС регистрировалась в группе АГ и ХОБЛ с частыми обострениями ( $p < 0,001$ ) (Таблица 3.5).

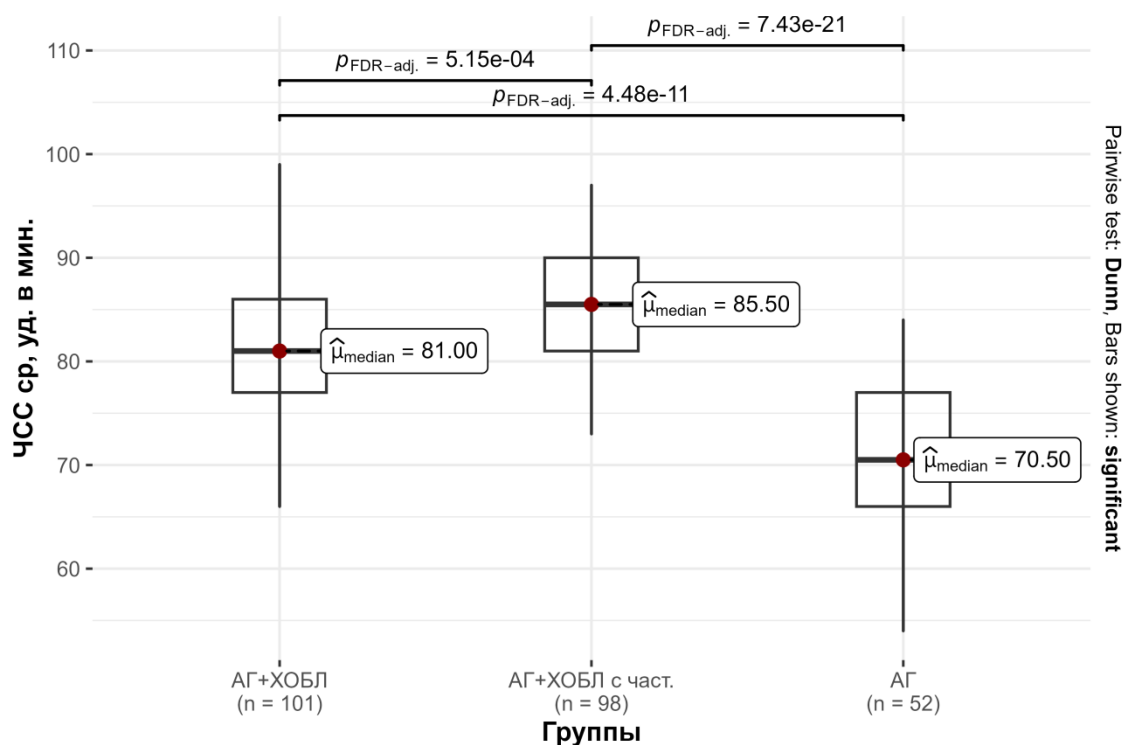


Рисунок 3.2 – Показатели офисной ЧСС в исследуемых группах

Таблица 3.5 – Показатели ЧСС по данным суточного мониторинга АД в исследуемых группах

Показатели	АГ + ХОБЛ (n = 101)	АГ + ХОБЛ с частыми обострениями (n = 98)	АГ (n = 52)	p
	Me [Q1; Q3]			
ЧСС днем, уд. в мин.	77 [73; 82]	83 [78; 87]	69 [64; 75]	1,2,3 < 0,001*
ЧСС ночью, уд. в мин.	73 [68; 77]	79 [75; 83]	62,5 [58; 68]	1,2,3 < 0,001*
Примечание: * статистически значимое различие показателей; АГ – артериальная гипертензия; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ЧСС – частота сердечных сокращений; Me [Q1; Q3] – медиана [первый квартиль; третий квартиль].				

Таким образом, при сочетанной кардиореспираторной патологии отмечалось достоверное повышение ЧСС в сравнении с изолированной АГ,

причем наиболее высокие значения были зафиксированы в группе пациентов с АГ и частыми обострениями ХОБЛ. Полученные данные позволяют предположить, что развитию тахикардии у данной категории больных способствуют несколько взаимосвязанных факторов. Во-первых, это медикаментозное воздействие: пациенты с частыми обострениями ХОБЛ значимо чаще применяли короткодействующие  $\beta_2$ -агонисты (сальбутамол, фенотерол) и м-холиноблокаторы (ипратропия бромид), которые, стимулируя  $\beta$ -адренорецепторы миокарда и блокируя м-холинорецепторы синусового узла, могут непосредственно повышать его автоматизм. Во-вторых, тахикардия ассоциирована с комплексом патофизиологических изменений, характерных для тяжёлой коморбидности: курением, ремоделированием правых отделов сердца на фоне лёгочной гипертензии, а также с системным воспалением, хронической гипоксией, гиперкапнией и оксидативным стрессом. Эти процессы не только потенцируют тахикардию, но и ускоряют атерогенез, создавая предпосылки для возникновения аритмий. Представленные результаты согласуются с данными, опубликованными в научной литературе [132, 163, 166, 184].

### **3.1.2 Кардиометаболический профиль и почечная функция при артериальной гипертензии и хронической обструктивной болезни легких с частыми обострениями**

При оценке уровня глюкозы венозной крови в исследуемых группах статистически значимых различий не получено ( $p > 0,05$ , Таблица 3.6).

Таблица 3.6 – Уровень гликемии в исследуемых группах

Показатели	АГ + ХОБЛ (n = 101)	АГ + ХОБЛ с частыми обострениями (n = 98)	АГ (n = 52)	Р
	Ме [Q1; Q3]			
Глюкоза, ммоль/л	5,3 [4,7; 6,0]	5,1 [4,6; 5,7]	5,34 [5,03; 5,83]	1,2 = 0,427 1,3 = 0,427 2,3 = 0,052
Примечание: * статистически значимое различие показателей; АГ – артериальная гипертензия; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; Ме [Q1; Q3] – медиана [первый квартиль; третий квартиль].				

При оценке липидного спектра крови выявлены более высокие уровни ОХС, атерогенного ХС ЛНП и ТГ у пациентов с АГ и частыми обострениями ХОБЛ. Более высокий уровень ОХС зарегистрирован в группе АГ и ХОБЛ с частыми обострениями и составил 6,1 [5,5; 6,8] ммоль/л, что значимо выше значений ОХС в группе с АГ и ХОБЛ без частых обострений – 5,6 [4,9; 6,3] ммоль/л ( $p = 0,004$ ), а также значений группы – АГ 5,5 [4,76; 6,09] ммоль/л ( $p = 0,003$ ).

Уровень атерогенного ХС ЛНП в группе с АГ и ХОБЛ частыми обострениями превышал целевые значения в 2,1 раза и составил 3,6 [3,2; 4] ммоль/л, что статистически значимо выше медианы ХС ЛНП в группе с изолированным течением АГ ( $p < 0,001$ ). При сравнении уровня ХС ЛНП между группами АГ и ХОБЛ с частыми обострениями и АГ и ХОБЛ без наличия частых обострений статистическая разница не была достигнута ( $p = 0,806$ ), однако в группе АГ и ХОБЛ отмечен также более высокий уровень ХС ЛНП по отношению к группе АГ ( $p < 0,001$ ).

Отмечены более высокие показатели медианы ТГ у пациентов с АГ и ХОБЛ с частыми обострениями. Статистическая значимость достигнута при сравнении групп АГ и ХОБЛ и АГ и ХОБЛ с частыми обострениями – 1,95 [1,34; 2,8] и 3,4 [2,73; 4,18] ммоль/л ( $p < 0,001$ ), а также АГ и ХОБЛ и группой АГ, где

уровень ТГ составил 3,1 [2,6; 4,1] ммоль/л ( $p < 0,001$ ).

Отмечены более низкие уровни ХС ЛВП в группах с коморбидностью в сравнении с пациентами с изолированным течением АГ ( $p < 0,001$ , Таблица 3.7).

Таблица 3.7 – Липидный спектр крови в исследуемых группах

Показатели	АГ + ХОБЛ (n = 101)	АГ + ХОБЛ с частыми обострениями (n = 98)	АГ (n = 52)	P
	Me [Q1; Q3]			
ОХС, ммоль/л	5,6 [4,9; 6,3]	6,1 [5,5; 6,8]	5,5 [4,76; 6,09]	$_{1,2} = 0,004^*$ $_{1,3} = 0,506$ $_{2,3} = 0,003^*$
ХС ЛНП, ммоль/л	3,55 [2,89; 4,14]	3,6 [3,2; 4]	3,11 [2,31; 3,61]	$_{1,2} = 0,806$ $_{1,3} < 0,001^*$ $_{2,3} < 0,001^*$
ТГ, ммоль/л	1,95 [1,34; 2,8]	3,4 [2,73; 4,18]	3,1 [2,6; 4,1]	$_{1,2} < 0,001^*$ $_{1,3} < 0,001^*$ $_{2,3} = 0,318$
ХС ЛВП, ммоль/л	1,56 [1,25; 1,73]	1,33 [1,1; 1,78]	1,7 [1,5; 2]	$_{1,2} = 0,259$ $_{1,3} < 0,001^*$ $_{2,3} < 0,001^*$
Примечание: * статистически значимое различие показателей; АГ – артериальная гипертензия; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ОХС – общий холестерин; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ТГ – триглицериды; ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; Me [Q1; Q3] – медиана [первый квартиль; третий квартиль].				

Таким образом, анализ проведенных исследований показал, что липидный спектр крови в группе с АГ и частыми обострениями ХОБЛ был статистически более атерогенным, чем у пациентов с АГ без частых обострений ХОБЛ и изолированным течением АГ.

В настоящем исследовании был изучен уровень калия – одного из ключевых ионов для ССС, изменение концентрации которого может привести к нарушению нормальной реполяризации кардиомиоцитов, повышая вероятность развития аритмий [48, 135, 138]. Однако в исследуемых группах статистически значимых различий по данному показателю не получено ( $p > 0,05$ , Таблица 3.8).

Таблица 3.8 – Калий сыворотки крови в исследуемых группах

Показатель	АГ + ХОБЛ (n = 101)	АГ + ХОБЛ с частыми обострениями (n = 98)	АГ (n = 52)	P
	Me [Q1; Q3]			
Калий, ммоль/л	4,1 [3,8; 4,4]	4,1 [3,9; 4,57]	4,15 [3,9; 4,73]	$_{1,2} = 0,342$ $_{1,3} = 0,136$ $_{2,3} = 0,342$
Примечание: * статистически значимое различие показателей; АГ – артериальная гипертензия; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; Me [Q1; Q3] – медиана [первый квартиль; третий квартиль].				

В ходе корреляционного анализа в общей когорте больных выявлена положительная корреляционная взаимосвязь между уровнем калия и ИММЛЖ ( $r = 0,22$ ;  $p < 0,001$ ). Также в группах с коморбидным течением АГ и ХОБЛ выявлена отрицательная корреляционная взаимосвязь между концентрацией калия в сыворотке и уровнем  $ОФВ_1$ : при частых обострениях ХОБЛ ( $r = -0,29$ ;  $p = 0,004$ ), при отсутствии наличия частых обострений ( $r = -0,28$ ;  $p = 0,005$ ).

Изучение мочевины плазмы крови показало, что данный показатель в исследуемых группах не выходил за пределы нормальных значений. Однако в группах с коморбидным течением АГ и ХОБЛ (как с частыми обострениями, так и без них) наблюдалось достоверное увеличение концентрации мочевины по сравнению с группой АГ ( $p < 0,001$ ). Так, в группе АГ и ХОБЛ концентрация мочевины составила 7,8 [6,6; 9,2] ммоль/л, в группе АГ и ХОБЛ с частыми

обострениями – 8,0 [6,5; 9,0] ммоль/л, в группе АГ – 5,05 [4,6; 5,54] ммоль/л (Рисунок 3.3).

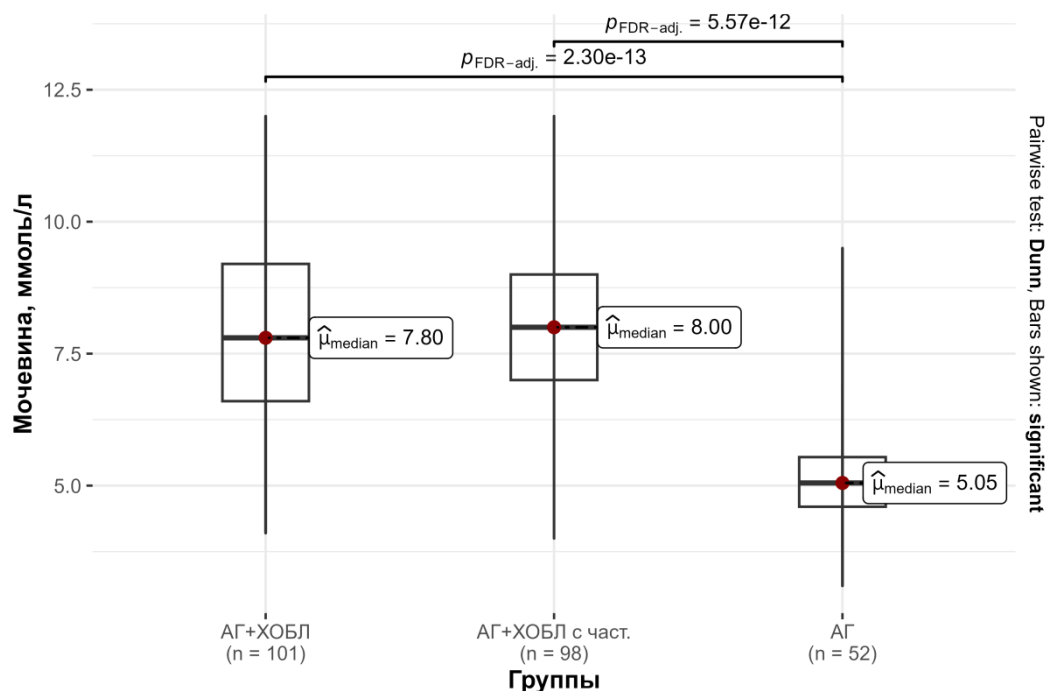


Рисунок 3.3 – Уровни мочевины в исследуемых группах

Известно, что прогрессирование как ССЗ, так и ХОБЛ сопровождается снижением СКФ и развитием бессимптомного поражения органов-мишеней в виде ХБП [13, 34, 103]. Результаты исследований последних лет продемонстрировали влияние воспаления и гипоксии у пациентов с ХОБЛ на функцию почек с развитием ХБП и повышением риска ее появления в 1,6 раза по сравнению с общепопуляционным [101, 103, 156]. При этом наличие ХБП ассоциировано с ростом летальности пациентов, госпитализированных в связи с обострением ХОБЛ [117]. Мы изучили функциональное состояние почек у больных с коморбидным течением АГ и ХОБЛ и изолированной АГ. Полученные данные представлены в Таблице 3.9.

Таблица 3.9 – Показатели функционального состояния почек в исследуемых группах

Показатели	АГ + ХОБЛ (n = 101)	АГ + ХОБЛ с частыми обострениями (n = 98)	АГ (n = 52)	p
	Me [Q1; Q3]			
Креатинин, мкмоль/л	93 [84; 100]	94 [85; 99]	92,5 [86,75; 102]	1,2 > 0,999 1,3 > 0,999 2,3 > 0,999
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	71 [64; 79]	67,5 [61; 74]	72 [63; 78]	1,2 = 0,083 1,3 = 0,673 2,3 = 0,096
Примечание: * статистически значимое различие показателей; АГ – артериальная гипертензия; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; Me [Q1; Q3] – медиана [первый квартиль; третий квартиль]; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.				

В общей когорте обследуемых медиана креатинина была практически одинакова: группе с АГ и ХОБЛ – 93 [84; 100] мкмоль/л, в группе с АГ и частыми обострениями ХОБЛ – 94 [85; 99] мкмоль/л, при изолированном течении АГ – 92,5 [86,75; 102] мкмоль/л. При сравнении креатинина статистическая значимость не была достигнута ни в одной из групп.

При оценке функции почек посредством расчета СКФ по формуле СКД-ЕРІ выявлена тенденция к более низкому значению медианы СКФ у больных с АГ и частыми обострениями ХОБЛ – 67,5 [61; 74] мл/мин/1,73м<sup>2</sup> по сравнению с группой АГ и ХОБЛ без наличия частых обострений – 71 [64; 79] мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, а также группой АГ – 72 [63; 78] мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, однако статистическая значимость не достигнута.

Получены статистически значимые различия в группах по уровню мочевого кислоты сыворотки крови. Так, в группе АГ с частыми обострениями ХОБЛ медиана мочевого кислоты значимо превышала показатели как группы АГ с ХОБЛ



без частых обострений ( $p = 0,003$ ), так и группы с изолированным течением АГ ( $p < 0,001$ ) (Рисунок 3.4).

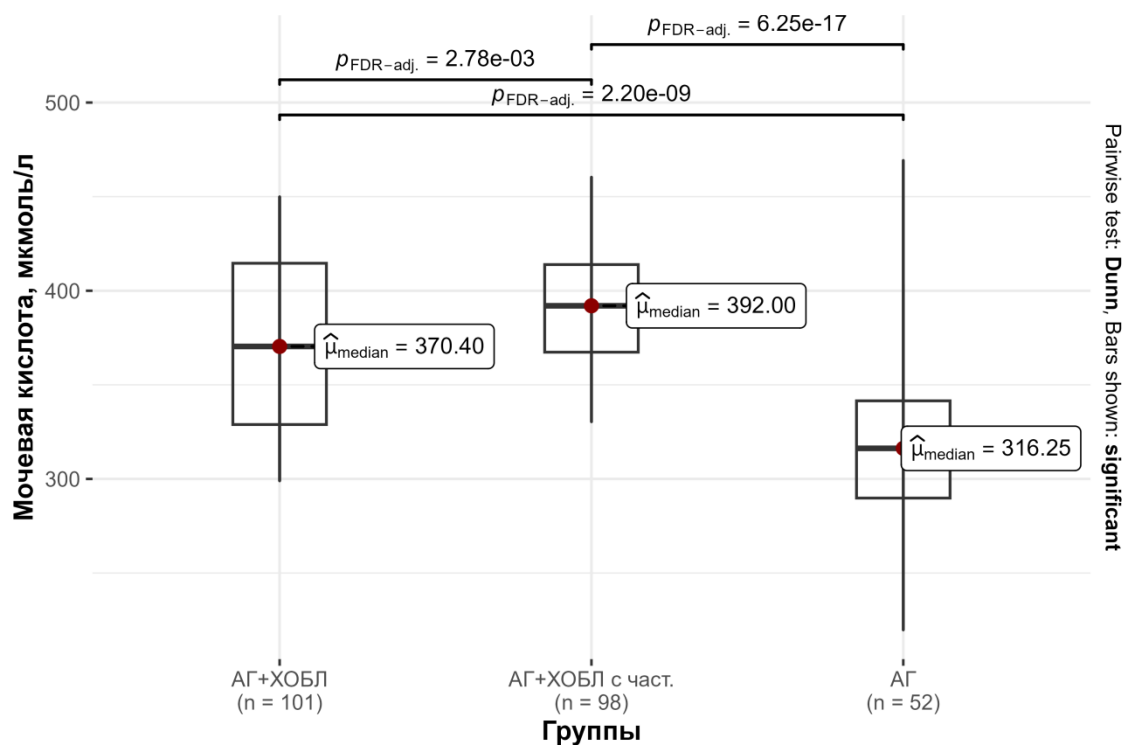


Рисунок 3.4 – Уровень мочевой кислоты в исследуемых группах

При анализе печеночных трансаминаз в исследуемых группах были получены следующие результаты. У пациентов с коморбидным течением АГ и ХОБЛ наблюдалось статистически значимое повышение медианы АСТ и АЛТ по сравнению с пациентами, страдающими только АГ ( $p < 0,001$ ). Это указывает на то, что наличие ХОБЛ оказывает значимое влияние на метаболические процессы и функциональное состояние печени у данной категории больных. В то же время при анализе уровней АСТ и АЛТ между группами АГ и ХОБЛ и АГ и ХОБЛ с частыми обострениями значимые различия не выявлены (Таблица 3.10).

Таблица 3.10 – Уровни АСТ и АЛТ в исследуемых группах

Показатели	АГ + ХОБЛ (n = 101)	АГ + ХОБЛ с частыми обострениями (n = 98)	АГ (n = 52)	p
	Me [Q1; Q3]			
АСТ, ммоль/л	22,55 [19,12; 26,18]	23 [18; 27]	19 [12,5; 24]	$_{1,2} = 0,913$ $_{1,3} < 0,001^*$ $_{2,3} < 0,001^*$
АЛТ, ммоль/л	26,2 [22,17; 28,97]	28 [23; 32]	22,9 [17,3; 28,5]	$_{1,2} = 0,178$ $_{1,3} = 0,049^*$ $_{2,3} < 0,001^*$
Примечание: * статистически значимое различие показателей; АГ – артериальная гипертензия; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; АСТ – аспартатаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; Me [Q1; Q3] – медиана [первый квартиль; третий квартиль].				

При исследовании уровня биомаркеров воспаления в группах с коморбидным течением АГ и ХОБЛ наблюдалось увеличение содержания СРБ и фибриногена в плазме крови. У пациентов с АГ без ХОБЛ медиана СРБ и фибриногена составляла 3,9 [3,2; 4,6] мг/л и 3,8 [3,5; 4,1] г/л, в группе АГ и ХОБЛ – 6,4 [5,6; 7,4] мг/л и 4,9 [4,5; 5,3] г/л, а в группе с АГ и ХОБЛ с частыми обострениями – 8,0 [7,2; 8,4] мг/л и 5,1 [4,6; 5,6] г/л соответственно ( $p < 0,001$ , Рисунки 3.5 и 3.6).

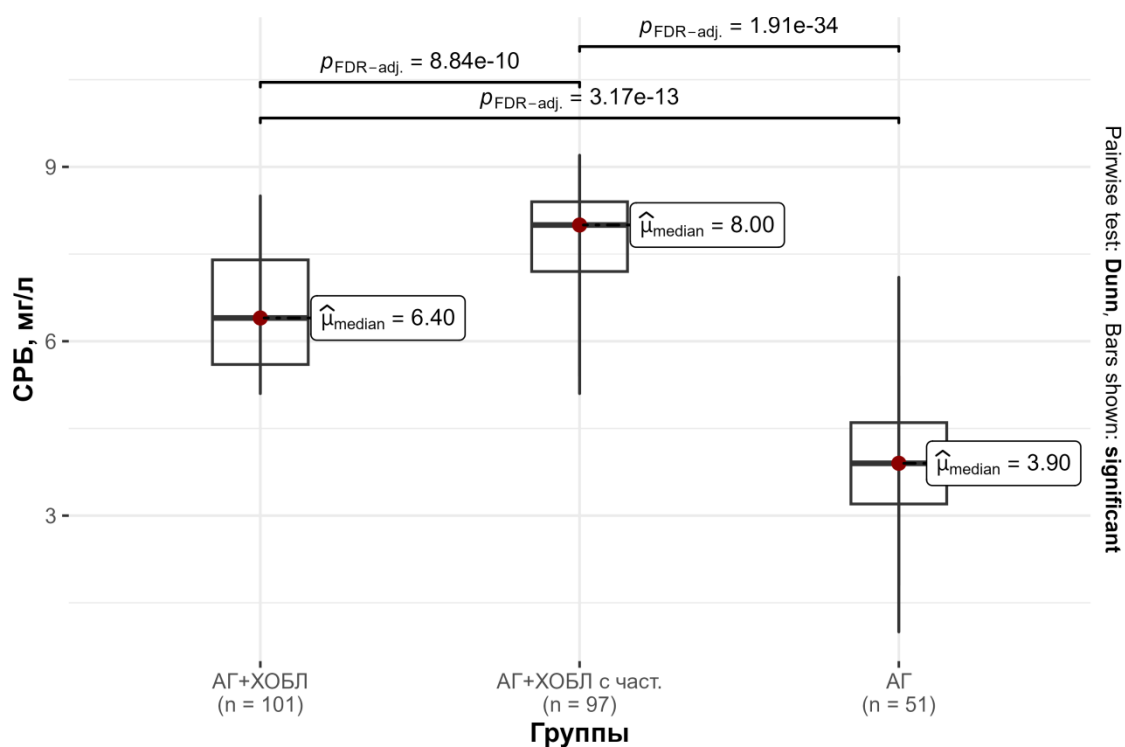


Рисунок 3.5 – Уровень СРБ в исследуемых группах

У всех пациентов отмечены статистически значимо отрицательные обратные связи между концентрацией СРБ и значениями ИММЛЖ ( $r = -0,17$ ;  $p = 0,006$ ),  $\text{SpO}_2$  ( $r = -0,7$ ;  $p < 0,001$ ),  $\text{ОФВ}_1$  ( $r = -0,66$ ;  $p < 0,001$ ), индексом TAPSE ( $r = -0,4$ ;  $p < 0,001$ ). Аналогичные результаты получены в группе пациентов с АГ и ХОБЛ с частыми обострениями: между СРБ и  $\text{SpO}_2$  ( $r = -0,23$ ;  $p = 0,020$ ),  $\text{ОФВ}_1$  ( $r = -0,22$ ;  $p = 0,026$ ), TAPSE ( $r = -0,22$ ;  $p = 0,030$ ).

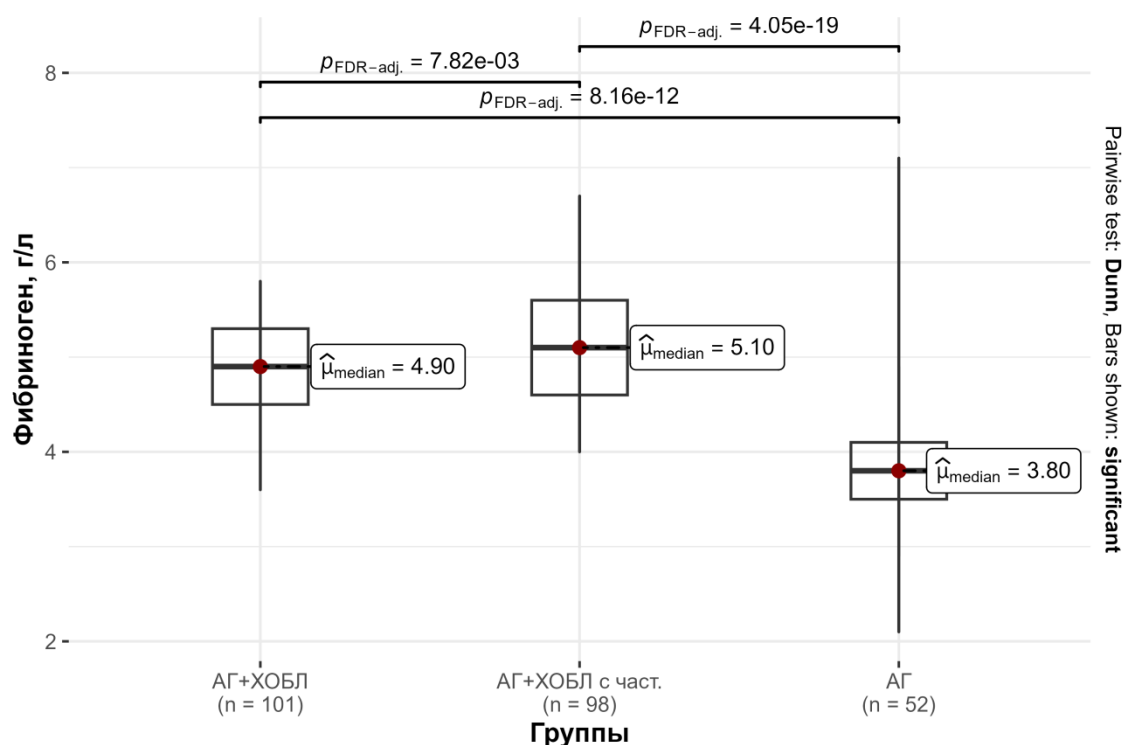


Рисунок 3.6 – Уровень фибриногена в исследуемых группах

Таким образом, уровень воспалительных биомаркеров (СРБ и фибриногена) значительно повышается у пациентов с артериальной гипертензией при наличии хронической обструктивной болезни легких, особенно при частых обострениях последней. Это отражает усиление системного воспаления в условиях коморбидной патологии и может рассматриваться как дополнительный фактор, способствующий прогрессированию сердечно-сосудистых осложнений в данной популяции пациентов.

### 3.1.3 Оценка гемодинамических и морфофункциональных показателей у больных артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких с частыми обострениями

Значения ИММЛЖ во всех группах сравнения соответствовали критериям гипертрофии миокарда ЛЖ. Однако наибольшие значения ИММЛЖ выявлены в группе АГ и ХОБЛ с частыми обострениями – 126 [118; 134] г/м<sup>2</sup> в сравнении с

группой АГ и ХОБЛ – 122 [113; 132] г/м<sup>2</sup> и группой АГ – 120 [109; 127] ( $p < 0,001$ , Таблица 3.11).

При оценке сократительной функции ЛЖ по показателю ФВ ЛЖ достоверных различий в исследуемых группах не выявлено, что свидетельствует о сохраненной систолической функции ЛЖ и адаптивном характере ремоделирования левых камер сердца.

Исследуемые группы существенно отличались по параметрам, характеризующим состояние малого круга кровообращения. Так, наибольший уровень СДЛА регистрировался в группе больных с АГ и ХОБЛ с частыми обострениями, медиана этого показателя составила 35 [32; 39] мм рт. ст. и была статистически значимо выше, чем у больных групп АГ и ХОБЛ без частых обострений и эссенциальной АГ (30 [27; 31] мм рт. ст. и 15 [14; 15,25] мм рт. ст. соответственно,  $p < 0,001$ , Рисунок 3.7).

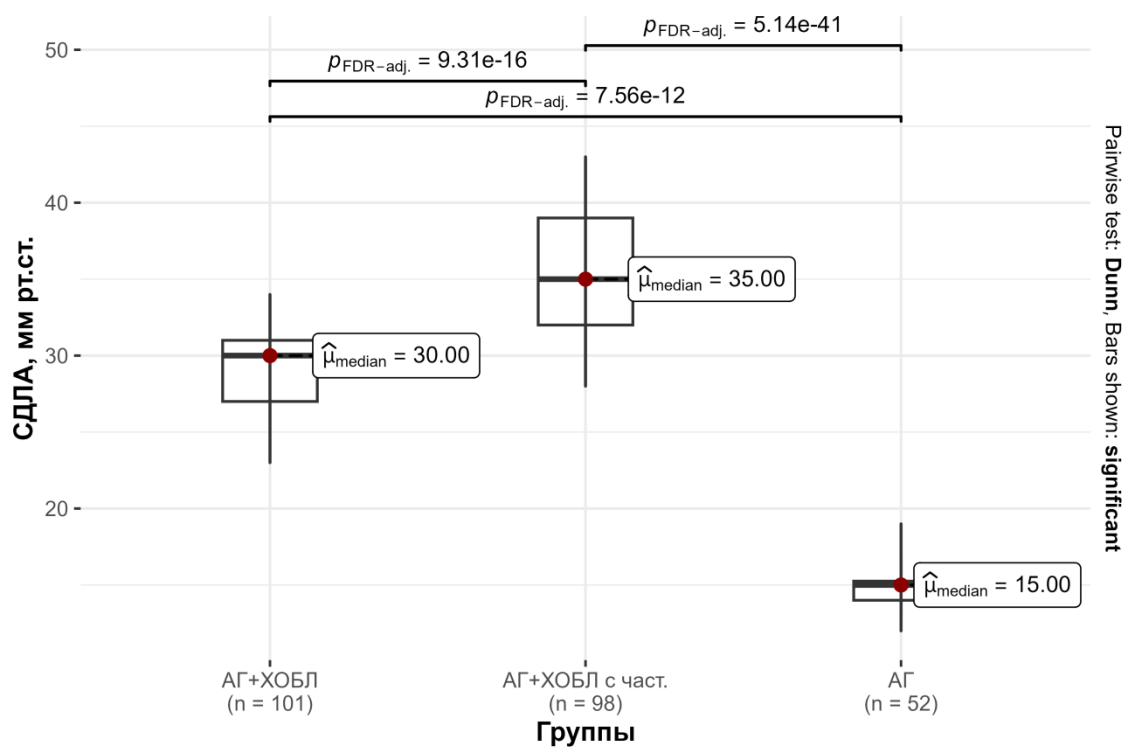


Рисунок 3.7 – Значения СДЛА в исследуемых группах

Также в группе АГ и ХОБЛ с частыми обострениями оказался меньше индекс TAPSE (систолическая экскурсия плоскости трикуспидального клапана), характеризующий глобальную систолическую функцию ПЖ – 21,65 [20,5; 22,58] мм в сравнении с группой АГ и ХОБЛ без частых обострений и группой АГ (22,9 [22,2; 23,8] мм и 23 [22,7; 23,13] мм соответственно,  $p < 0,001$ ) (Рисунок 3.8).

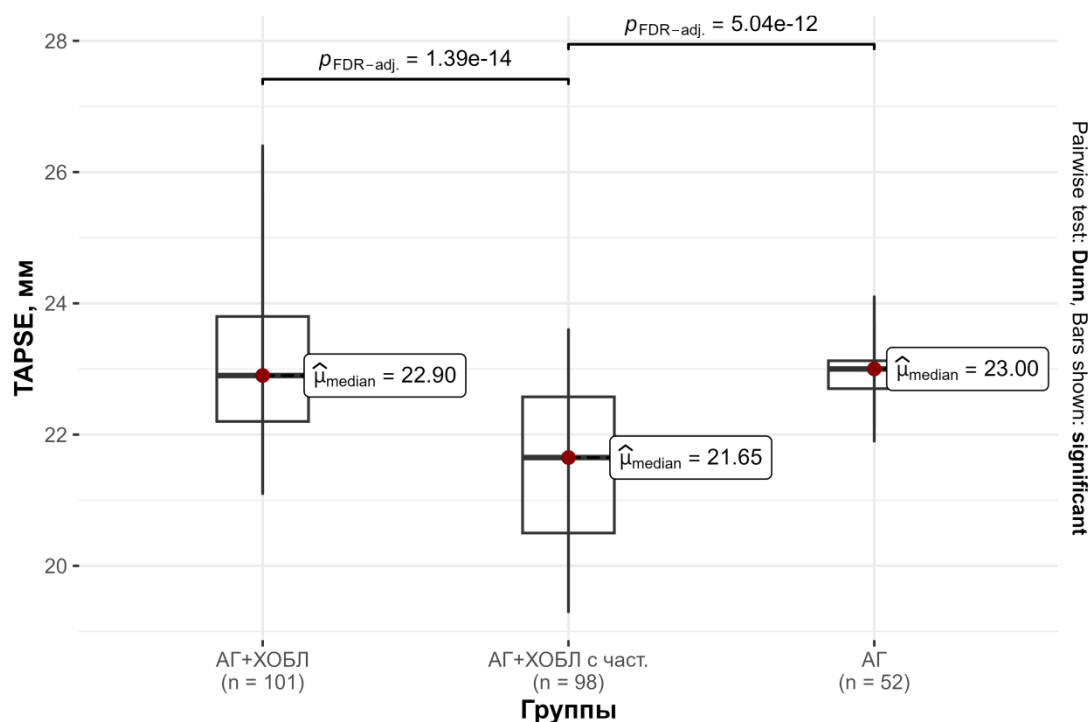


Рисунок 3.8 – Значения TAPSE в исследуемых группах

Исследование сократительной функции правых отделов сердца в группах по показателю FАС ПЖ (%) не выявило отклонений от нормальных значений (32 – 60 %). Однако в группе с АГ и ХОБЛ с частыми обострениями отмечены значимо более низкие показатели – 50 [49; 52,75] %, в сравнении с группой АГ 52,5 [50; 55,25] % ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, критериями фенотипа АГ при частых обострениях ХОБЛ явились большие значения ИММЛЖ, а также параметры, отражающие гемодинамические характеристики малого круга кровообращения, а именно: легочная гипертензия, тяжесть которой нарастала при частых обострениях ХОБЛ;

меньшие значения индекса TAPSE, что свидетельствует о субклинической дисфункции правого желудочка.

Несмотря на нормальные показатели сократительной функции как правого желудочка, так и левого желудочка у пациентов всех исследуемых групп, фракция выброса ПЖ при наличии АГ и частых обострений ХОБЛ демонстрировала статистически значимое снижение. Данный феномен может быть обусловлен прогрессирующим ремоделированием миокарда и увеличением нагрузки на правые отделы сердца в условиях хронической гипоксии и легочной гипертензии.

Таблица 3.11 – Морфофункциональные показатели в исследуемых группах

Показатели	АГ + ХОБЛ (n = 101)	АГ + ХОБЛ с частыми обострениями (n = 98)	АГ (n = 52)	p
	Me [Q1; Q3]			
СДЛА, мм рт. ст.	30 [27; 31]	35 [32; 39]	15 [14; 15,25]	1,2,3 < 0,001*
TAPSE, мм	22,9 [22,2; 23,8]	21,65 [20,5; 22,58]	23 [22,7; 23,13]	1,2 < 0,001* 1,3 = 0,774 2,3 < 0,001*
ФВ ЛЖ, %	61 [57; 65]	59 [56; 63]	60 [58,75; 63]	1,2 = 0,292 1,3 = 0,585 2,3 = 0,461
FAC, %	52 [48; 55]	50 [49; 52,75]	52,5 [50; 55,25]	1,2 = 0,057 1,3 = 0,057 2,3 < 0,001*
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	122 [113; 132]	126 [118; 134]	120 [109; 127]	1,2,3 < 0,001*
Примечания: * статистически значимое различие показателей; АГ – артериальная гипертензия; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; СДЛА – среднее давление в легочной артерии; TAPSE – систолическая экскурсия трикуспидального кольца; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; FAC – фракция изменения площади правого желудочка; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; Me [Q1; Q3] – медиана [первый квартиль; третий квартиль].				

### 3.1.4 Оценка респираторных проявлений у больных артериальной гипертензией при хронической обструктивной болезни легких с частыми обострениями

Анализ симптомов ХОБЛ по вопроснику САТ показал, что тяжесть симптомов была значительно выше в группе АГ и ХОБЛ с частыми обострениями по сравнению с больными АГ и ХОБЛ и группой АГ (Таблица 3.12).

Таблица 3.12 – Симптомы, толерантность к физической нагрузке в исследуемых группах

Показатели	АГ + ХОБЛ (n = 101)	АГ + ХОБЛ с частыми обострениями (n = 98)	АГ (n = 52)	p
	Me [Q1; Q3]			
CAT, баллы	11 [9; 13]	17 [14; 19,75]	5,5 [5; 7]	1,2,3 < 0,001*
mMRC, баллы	2 [1; 3]	2 [2; 4]	1 [0,5; 1]	1,2,3 < 0,001*
Примечание: * статистически значимое различие показателей; АГ – артериальная гипертензия; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; CAT (COPD assessment test) – оценочный тест ХОБЛ; mMRC (Modified Medical Research Council) – шкала оценки одышки при ХОБЛ; Me [Q1; Q3] – медиана [первый квартиль; третий квартиль].				

Тяжесть одышки, согласно mMRC, также оказалась выше у больных коморбидной патологией, чем без таковой, составляя 2 [1; 3] и 2 [2; 4] балла соответственно ( $p < 0,001$ ). Доля больных, испытывающих тяжелую одышку (mMRC 2–4 балла) в группе АГ и ХОБЛ с частыми обострениями, равнялась 90 (91,8 %), тогда как в группе АГ и ХОБЛ без частых обострений – 57 (56,4 %) ( $p = 0,005$ ).

Таким образом, клиническая картина у больных с АГ и ХОБЛ с частыми обострениями по сравнению с ХОБЛ и АГ без частых обострений и АГ без ХОБЛ



носит более тяжелый характер, что проявляется в больших значениях САТ и степени тяжести одышки, что ухудшает КЖ пациентов.

По результатам пульсоксиметрии отмечены более низкие показатели  $SpO_2$  у пациентов с АГ и ХОБЛ с частыми обострениями – 92 [91; 93] % ( $p < 0,001$ ). Статистическая значимость достигнута при сравнении всех исследуемых групп (Рисунок 3.9).

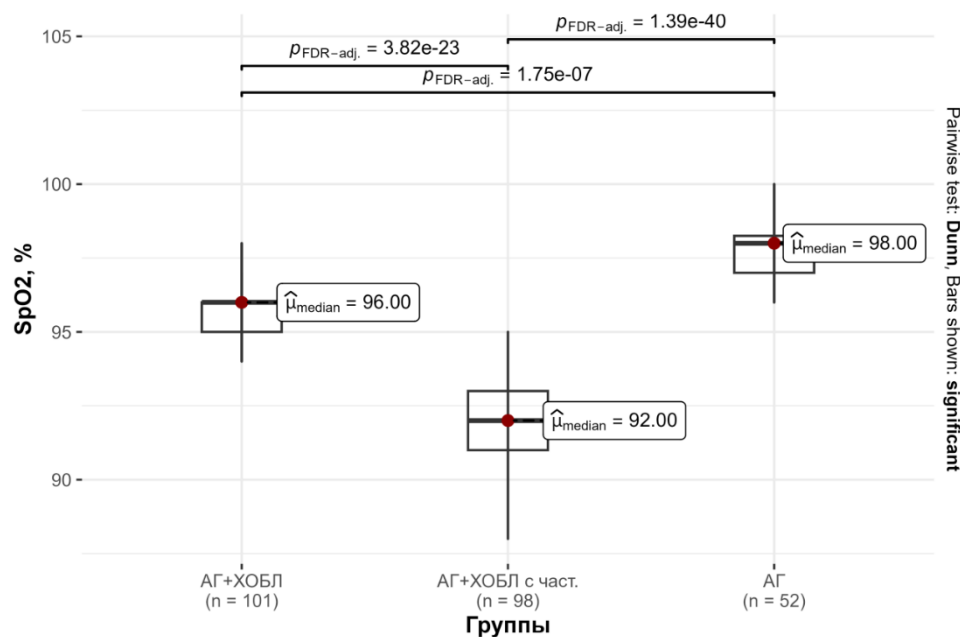


Рисунок 3.9 – Уровень  $SpO_2$  в исследуемых группах

При проведении спирометрии выявлено, что тяжесть бронхообструкции по ОФВ1 оказалась наиболее выраженной у больных АГ в сочетании с ХОБЛ с частыми обострениями, составляя 63 [60; 66] %, чем при отсутствии частых обострений ХОБЛ или при АГ без ХОБЛ ( $p < 0,001$ ). Исследование показателей бодиплетизмографии показало следующее: ФОЕ, ООЛ, ОЕЛ и ООЛ/ОЕЛ оказались значимо выше в группе больных АГ и ХОБЛ с частыми обострениями, свидетельствуя о более высокой динамической и статической легочной гиперинфляции, что может объяснять тяжелую одышку и низкую толерантность к физической нагрузке у таких больных (Таблица 3.13).

Таблица 3.13 – Вентиляционная функция легких в исследуемых группах

Показатели	АГ + ХОБЛ (n = 101)	АГ + ХОБЛ с частыми обострениями (n = 98)	АГ (n = 52)	p
	Me [Q1; Q3]			
ОФВ <sub>1</sub> , %	74 [68; 77]	63 [60; 66]	84 [82,75; 85]	1,2,3 < 0,001*
ФОЕ, %	132,1 [130,5; 134,3]	138,1 [136,2; 139,8]	125,1 [123,6; 127,03]	1,2,3 < 0,001*
ООЛ, %	170,3 [169; 172,4]	175,4 [173,5; 177,6]	105,05 [100,9; 114,75]	1,2,3 < 0,001*
ОЕЛ, %	130,6 [129,7; 131,6]	133,5 [131,7; 134,9]	99,2 [91,17; 105,77]	1,2,3 < 0,001*
ООЛ/ОЕЛ, %	43,5 [42,4; 44,8]	48,3 [47,1; 49,5]	39,55 [38,5; 40,42]	1,2,3 < 0,001*
Примечание: * статистически значимое различие показателей; ОФВ1 – объём форсированного выдоха за первую секунду; ФОЕ – функциональная остаточная ёмкость легких; ООЛ – остаточный объём лёгких; ОЕЛ – общая ёмкость лёгких; Me [Q1; Q3] – медиана [первый квартиль; третий квартиль]; Me [Q1; Q3] – медиана [первый квартиль; третий квартиль].				

Таким образом, у больных с АГ в сочетании с ХОБЛ и частыми обострениями отмечаются более выраженные нарушения бронхиальной проходимости и выраженная легочная гиперинфляция, о чём свидетельствуют сниженные значения ОФВ<sub>1</sub> и повышенные показатели ФОЕ, ООЛ, ОЕЛ и ООЛ/ОЕЛ. Эти изменения коррелируют с выраженностью клинической симптоматики (одышка, сниженная толерантность к физической нагрузке) и указывают на тяжелое функциональное состояние дыхательной системы у данной категории пациентов.

### **3.1.5 Изучение качества жизни у больных артериальной гипертензией с частыми обострениями хронической обструктивной болезни легких**

Традиционно в клинических исследованиях эффективность лечения оценивается на основании объективных клинических и лабораторно-инструментальных данных. Однако данные показатели не позволяют в полной мере оценить субъективные ощущения пациента и его способность к выполнению повседневных функций, что отражает понятие качества жизни [26].

Во многих проведенных исследованиях было показано, что КЖ у лиц, страдающих АГ хуже, чем у лиц без этого заболевания [21, 22, 109]. Однако остаются малоизученным вопросы вклада коморбидности с ХОБЛ в снижение КЖ больных АГ. Сравнительный анализ показателей КЖ больных с коморбидным течением АГ и ХОБЛ и больными эссенциальной АГ позволяет оценить выраженность влияния коморбидности на физическое, психоэмоциональное и социальное функционирование больного, а также проследить зависимость их изменений от частоты обострений ХОБЛ. Кроме того, исследование показателей КЖ также расширяет стандартные параметры оценки эффективности терапии и позволяет более точно и обоснованно оценивать результаты лечения с учётом индивидуальных особенностей каждого пациента.

Полученные данные тестирования больных АГ и ХОБЛ с помощью опросника SF-36 представлены в Таблице 3.14.

Обработка исходных данных показала, что медианы показателей КЖ у больных с коморбидным течением АГ и ХОБЛ, особенно при частых обострениях последней, значительно отличались от уровня КЖ больных АГ.

Во время изучения физического функционирования (PF) был проведен анализ ответов на вопросы, которые касались ограничений, связанных с выполнением физических нагрузок (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, переноска тяжестей). Выявлены низкие значения показателя физического функционирования – более низкий балл определялся при АГ и частых обострениях ХОБЛ. Так, медиана RF в группе АГ и частых обострений

ХОБЛ составила 55 [50,25; 59,75] баллов, в группе АГ без частых обострений ХОБЛ – 58 [54; 62], а в группе эссенциальной АГ – 66,5 [61,75; 71] балла.

Показатель ролевого функционирования (RP), оценивающий физическую способность человека выполнять свою повседневную ролевую деятельность (работу, повседневные обязанности) составил в группе АГ и частых обострений ХОБЛ 43 [30,25; 48] балла, в группе АГ без частых обострений ХОБЛ – 47 [36; 54]; в группе АГ – 62 [58; 66] балла ( $p < 0,001$ ). Таким образом, физическое состояние пациентов при частых обострениях ХОБЛ в сочетании с АГ существенно ограничивает способность пациентов к выполнению повседневных задач.

При оценке интенсивности боли (BP) в исследуемых группах статистически значимые различия выявлены не были. Таким образом, снижение КЖ не связано с болевым синдромом, а обусловлено дыхательной недостаточностью, усталостью, эмоциональными нарушениями.

Был проведен анализ шкалы общего состояния здоровья (GH), характеризующей собственную оценку пациентом состояния его здоровья в настоящий момент, а также перспектив лечения. Выявлено, что пациенты с АГ и частыми обострениями ХОБЛ оценивали свое здоровье значительно хуже (47 [39; 55] баллов) в сравнении с пациентами АГ без частых обострений ХОБЛ (51 [44; 57],  $p = 0,004$ ) и АГ без ХОБЛ ( $p < 0,001$ ).

При оценке показателя жизненной активности (VT) наиболее низкие баллы статистически значимо чаще набирали пациенты с АГ и частыми обострениями ХОБЛ. Пациенты данной группы чаще отмечали, что чувствовали себя обессиленными, измученными, уставшими.

Таблица 3.14 – Показатели качества жизни по данным опросника SF-36 в исследуемых группах

Показатель	АГ + ХОБЛ (n = 101)	АГ + ХОБЛ с частыми обострениями (n = 98)	АГ (n = 52)	p
	Me [Q1; Q3]			
PF, балл	58 [54; 62]	55 [50,25; 59,75]	66,5 [61,75; 71]	1,2 = 0,002* 1,3 < 0,001* 2,3 < 0,001*
RP, балл	47 [36; 54]	43 [30,25; 48]	62 [58; 66]	1,2,3 < 0,001*
BP, балл	71 [68; 75]	71 [67; 75]	72 [68; 76]	1,2 = 0,371 1,3 = 0,231 1,2 = 0,136
GH, балл	51 [44; 57]	47 [39; 55]	57 [50; 61]	1,2 = 0,004* 1,3 < 0,001* 2,3 < 0,001*
VT, балл	54 [50; 58]	52 [48; 57]	61 [56,75; 68,25]	1,2 = 0,046* 1,3 < 0,001* 2,3 < 0,001*
SF, балл	73 [71; 75]	69 [67; 72]	74 [72; 76]	1,2 < 0,001* 1,3 = 0,450 2,3 < 0,001*
RE, балл	47 [44; 50]	43 [39,25; 46]	74 [72; 76]	1,2, 3 < 0,001*
MH, балл	50 [48; 53]	48 [44; 52]	74 [72; 75]	1,2,3 < 0,001*
Примечание: * статистически значимое различие показателей; АГ – артериальная гипертензия; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; Me [Q1; Q3] – медиана [первый квартиль; третий квартиль]; PF – физическое функционирование; RP – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; BP – интенсивность боли; GH – общее состояние здоровья; VT – жизненная активность; SF – социальное функционирование; RE – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; MH – психическое здоровье.				

Данные шкалы социального функционирования (SF) показали, что медиана была статистически значимо выше у больных АГ (73 [71;75]) и АГ без частых обострений ХОБЛ (74 [72; 76]) в сравнении с пациентами АГ и частыми обострениями ХОБЛ (69 [67; 72],  $p < 0,001$ ). Низкие показатели SF свидетельствуют о существенном сокращении социальных взаимодействий и снижении уровня коммуникации вследствие ухудшения физического и эмоционального состояния больных.

Проведена оценка показателя ролевого функционирования (RE), который отражает степень, в которой психическое (эмоциональное) состояние пациента мешает выполнять повседневную деятельность. Выявлено что при сочетании АГ и ХОБЛ значительно ограничивалось ролевое функционирование в сравнении с пациентами эссенциальной АГ: при частых обострениях ХОБЛ медиана RE составила 43 [39,25; 46] балла, без частых обострений ХОБЛ – 47 [44; 50] баллов ( $p < 0,001$ ). Пациенты с АГ и частыми обострениями ХОБЛ чаще других отмечали увеличение затраченного времени на работу, уменьшение объема выполненной работы, а также снижение ее качества, обусловленное ухудшением эмоционального состояния.

При изучении шкалы психического здоровья (МН) в группе АГ при частых обострениях ХОБЛ отмечены достоверно самые низкие показатели – 48 [44; 52]. Низкие значения по шкале МН указывают на наличие депрессивных и тревожных состояний у исследуемой когорты. Пациенты этой группы значительно чаще отмечали у себя симптомы нервозности, утрату духа, подавленное настроение, что свидетельствует о выраженных эмоциональных нарушениях.

При сравнении итоговых показателей физического (РН) и психологического компонентов здоровья (MeH) получена статистическая разница между всеми исследуемыми группами, при этом минимальные баллы КЖ зафиксированы при сочетании АГ и частых обострений ХОБЛ (Таблица 3.15).

Таблица 3.15 – Физическое и психологическое функционирование по данным опросника SF-36 в исследуемых группах

Показатель	АГ + ХОБЛ (n = 101)	АГ + ХОБЛ с частыми обострениями (n = 98)	АГ (n = 52)	p
	Me [Q1; Q3]			
РН, балл	56 [53; 62]	54 [51; 58]	64 [57; 66]	1,2,3 < 0,001*
МеН, балл	56 [52; 59]	53 [49; 55]	70 [66; 75]	1,2,3 < 0,001*
Примечание: * статистически значимое различие показателей; АГ – артериальная гипертензия; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; Me [Q1; Q3] – медиана [первый квартиль; третий квартиль]; РН – физический компонент здоровья; МеН – психологический компонент здоровья (агрегированный показатель).				

У больных АГ с частыми обострениями ХОБЛ анализ выявил достоверную прямую корреляционную связь между основным индикатором тяжести ХОБЛ – ОФВ1 и RF ( $r = 0,31$ ;  $p = 0,002$ ), RP ( $r = 0,42$ ;  $p < 0,001$ ); VT ( $r = 0,34$ ;  $p < 0,001$ ).

Кроме того, в группе АГ с частыми обострениями ХОБЛ выявлены отрицательные корреляционные связи между суммарным баллом по опроснику САТ и большинством шкал опросника SF-36: PF ( $r = -0,24$ ;  $p = 0,014$ ), RP ( $r = -0,23$ ;  $p = 0,018$ ), GH ( $r = -0,22$ ;  $p = 0,024$ ), VT ( $r = -0,21$ ;  $p = 0,032$ ), RE ( $r = -0,37$ ;  $p < 0,001$ ), МН ( $r = -0,18$ ;  $p = 0,020$ ). В группе АГ без частых обострений ХОБЛ выявлена отрицательная корреляционная связь между баллом САТ и шкалой PF ( $r = -0,21$ ;  $p = 0,032$ ), RP ( $r = -0,22$ ;  $p = 0,026$ ), GH ( $r = -0,23$ ;  $p = 0,030$ ).

Во всех исследуемых группах выявлена отрицательная корреляционная связь между баллом по шкале HADS (как для тревоги, так и депрессии) и баллом КЖ по шкале RE. В группе АГ и ХОБЛ с частыми обострениями: между депрессией и RE ( $r = -0,42$ ;  $p = 0,002$ ); между тревогой и RE ( $r = -0,50$ ;  $p < 0,001$ ).

В группе АГ и ХОБЛ: между депрессией и RE ( $r = -0,35$ ;  $p = 0,011$ ); между тревогой и RE ( $r = -0,40$ ;  $p = 0,003$ ). Однонаправленные изменения наблюдались у больных АГ и ХОБЛ (как с частыми обострениями ХОБЛ, так и без них) между баллом тревоги и депрессии по шкале HADS и баллом КЖ по шкале МН.

У больных с АГ и частыми обострениями ХОБЛ обнаружена положительная корреляционная взаимосвязь между уровнем SpO<sub>2</sub> и баллом по шкале PF ( $r = 0,29$ ;  $p = 0,003$ ), RP ( $r = 0,28$ ;  $p = 0,005$ ), GH ( $r = 0,38$ ;  $p < 0,001$ ), МН ( $r = 0,27$ ;  $p = 0,006$ ). В группе АГ и ХОБЛ выявлены однонаправленные взаимосвязи между SpO<sub>2</sub> и баллом по шкале PF ( $r = 0,28$ ;  $p = 0,004$ ), RP ( $r = 0,25$ ;  $p = 0,011$ ), GH ( $r = 0,37$ ;  $p < 0,001$ ), МН ( $r = 0,23$ ;  $p = 0,020$ ).

Также в ходе корреляционного анализа выявлена отрицательная корреляционная взаимосвязь у больных АГ и частыми обострениями ХОБЛ между ООЛ/ОЕЛ и баллом по шкале PF ( $r = -0,39$ ;  $p < 0,001$ ), RP ( $r = -0,25$ ;  $p = 0,003$ ), МН ( $r = -0,20$ ;  $p = 0,017$ ).

В общей когорте выявлена отрицательная корреляция между уровнем среднего дневного САД и баллом по шкале GH ( $r = -0,23$ ;  $p = 0,023$ ).

Результаты общего опросника SF-36 свидетельствуют о том, что при сочетании АГ с частыми обострениями ХОБЛ наиболее существенно нарушаются показатели психологического здоровья, физической активности и социальной адаптации по сравнению с пациентами, страдающими АГ без частых обострений ХОБЛ, а также с пациентами, у которых АГ протекает изолированно. Показатели КЖ при кардиореспираторной патологии могут являться дополнительными информативными показателями для использования в общей врачебной практике с целью всесторонней оценки функционального состояния пациентов, его динамического контроля, выбора рациональной терапевтической стратегии, осуществлении необходимой медицинской и социальной реабилитации, своевременного оказания психотерапевтической помощи.



### 3.2 Психосоматический статус больных артериальной гипертензией при хронической обструктивной болезни легких с частыми обострениями

В последние десятилетия наблюдается тенденция к возрастанию значимости психосоматических аспектов при различных соматических патологиях [64, 65, 106]. Помимо традиционных факторов риска, активно исследуется взаимосвязь психосоциальных факторов с ССЗ [36, 60, 62, 108, 137]. В контексте коморбидного течения АГ и ХОБЛ данная связь остается недостаточно изученной, а при сочетании АГ с частыми обострениями ХОБЛ приобретает особую актуальность.

Согласно результатам, полученным в результате анкетирования пациентов по госпитальной шкале HADS, медиана тревоги в группах АГ и ХОБЛ, АГ и ХОБЛ с частыми обострениями и эссенциальной АГ составила 8 [7; 9] баллов, 9 [8; 11] баллов и 4 [3; 8] балла соответственно. Значимость различий между группами была подтверждена статистически ( $p < 0,001$ ), что можно охарактеризовать как значительное усиление тревоги у больных АГ в сочетании с ХОБЛ, особенно при наличии частых обострений заболевания (Рисунок 3.10).

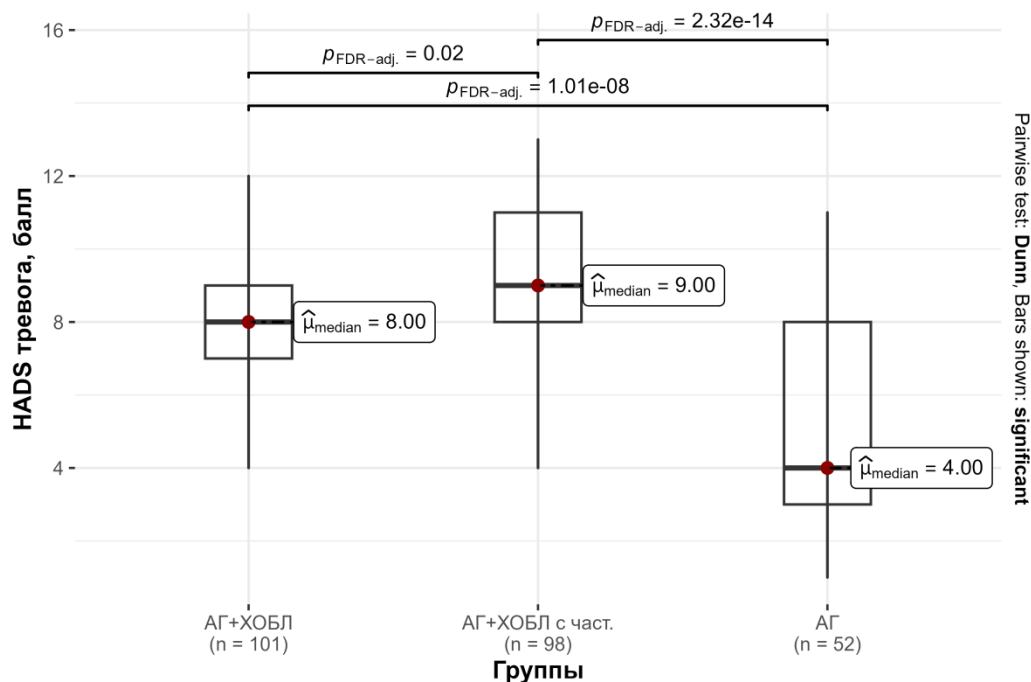


Рисунок 3.10 – Показатели тревоги по шкале HADS в исследуемых группах

Таким образом, по данным госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS тревога различной степени выраженности статистически значимо чаще выявлялась в группе АГ и ХОБЛ с частыми обострениями. Так, субклиническая тревога (0–7 баллов) у пациентов с АГ и частыми обострениями ХОБЛ обнаружена у 56,4% (n = 57) пациентов, а клинически выраженная тревога (8–10 баллов) – у 28,7% (n = 29) ( $p < 0,001$ ). Отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги при АГ и частых обострениях ХОБЛ наблюдалось значительно реже, чем в группах с АГ и ХОБЛ ( $p = 0,007$ ) и изолированным течением АГ ( $p < 0,001$ , Таблица 3.16).

Таблица 3.16 – Выраженность тревоги по шкале HADS в исследуемых группах

Показатели	АГ + ХОБЛ (n = 101)	АГ + ХОБЛ с частыми обострениями (n = 98)	АГ (n = 52)	p
	n, (%)			
Отсутствие тревоги (0–7 баллов)	32 (31,7 %)	15 (15,3 %)	36 (69,2 %)	$_{1,2} = 0,007^*$ $_{1,3} < 0,001^*$ $_{2,3} < 0,001^*$
Субклиническая тревога (8–10 баллов)	51 (50,5 %)	56 (57,1 %)	14 (26,9 %)	$_{1,2} = 0,481$ $_{1,3} = 0,012^*$ $_{2,3} = 0,002^*$
Клинически выраженная тревога (≥ 11 баллов)	18 (17,8 %)	27 (27,6 %)	2 (3,9 %)	$_{1,2} = 0,095$ $_{1,3} = 0,041^*$ $_{2,3} < 0,001^*$
Примечание: * статистически значимое различие показателей; АГ – артериальная гипертензия; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.				

Тревожные состояния часто протекают ассоциированно с депрессией, образуя сложную психоэмоциональную диспозицию [106]. Однако в клинической практике чаще наблюдается доминирование одного из этих состояний – либо тревожного расстройства, либо депрессивного синдрома. Данное явление требует

тщательного анализа и дифференцированного подхода в диагностике и лечении, учитывая их взаимное влияние на коморбидность. Данное положение доказано в исследовании, выявлена статистически значимая положительная корреляционная связь между тревогой и депрессией во всех случаях: у всех пациентов, включенных в исследование ( $r = 0,52$ ;  $p < 0,001$ ), у всех пациентов без наличия коморбидности ( $r = 0,4$ ;  $p = 0,003$ ), у пациентов АГ в сочетании с ХОБЛ ( $r = 0,22$ ;  $p = 0,028$ ), у пациентов с АГ в сочетании с частыми обострениями ХОБЛ ( $r = 0,51$ ;  $p < 0,001$ ).

При анализе распространенности депрессии в исследуемых группах по шкале HADS были получены следующие результаты. Выявлено, что пациенты группы АГ и ХОБЛ с частыми обострениями набрали наибольшее количество баллов по шкале HADS, чем пациенты группы АГ без частых обострений ХОБЛ или АГ – 10 [9; 12] баллов, 9 [8; 10] баллов и 5 [4; 7,25] баллов соответственно ( $p < 0,001$ ) (Рисунок 3.11).

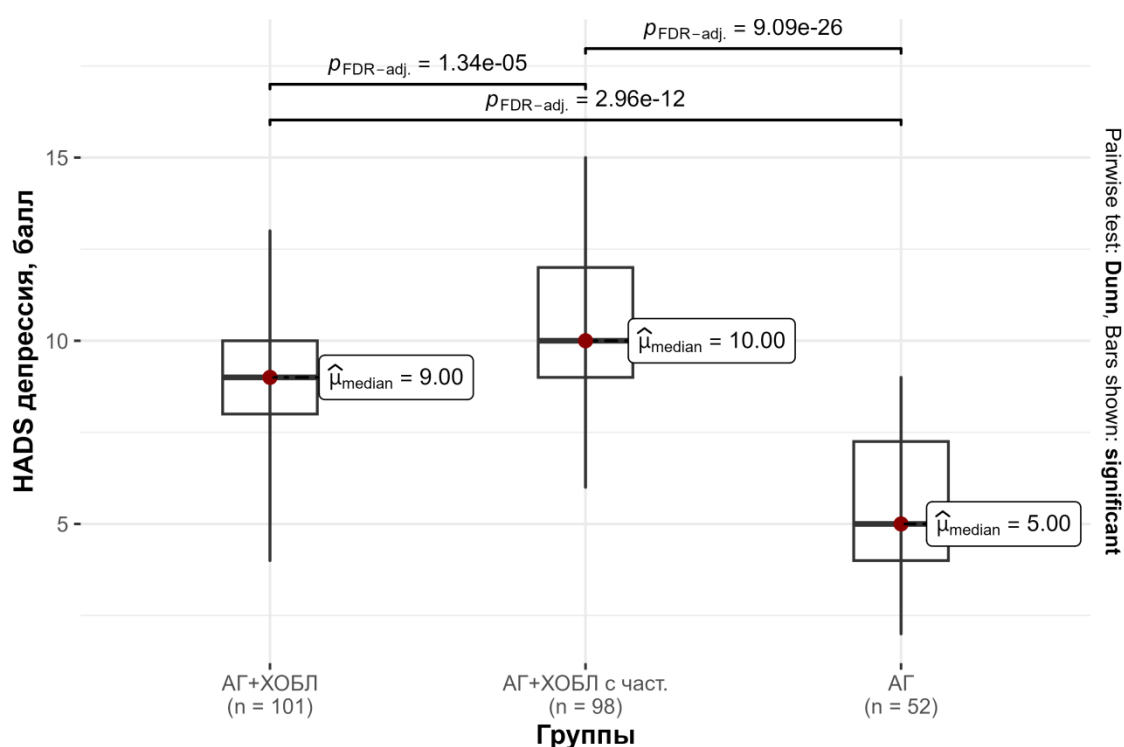


Рисунок 3.11 – Показатели депрессии по шкале HADS в исследуемых группах

При распределении пациентов в зависимости от количества набранных баллов по шкале HADS и выраженности депрессии получены следующие результаты: клинически выраженная депрессия (11 и более баллов) статистически значимо чаще встречалась в группе АГ и ХОБЛ с частыми обострениями – у 45,9 % (n = 45) пациентов против 24,8 % (n = 25) в группе АГ и ХОБЛ (p = 0,002). Клинически выраженной депрессии у пациентов с АГ без ХОБЛ зарегистрировано не было. Субклиническая депрессия (8 – 10 баллов по шкале HADS) так же чаще встречалась у пациентов с коморбидным течением АГ и ХОБЛ относительно пациентов с изолированным течением АГ: у 55,4 % (n = 56) пациентов группы АГ без наличия частых обострений ХОБЛ, у 52,0 % (n = 51) пациентов группы АГ с частыми обострениями ХОБЛ и лишь у 25,0 % (n = 13) пациентов группы эссенциальной АГ (p < 0,001). Отсутствие депрессивного состояния встречалось чаще у пациентов с эссенциальной АГ – 75,0 % (n = 39) против 19,8 % (n = 20) пациентов из группы АГ и ХОБЛ (p < 0,001) и у 2,0 % (n = 2) пациентов из группы АГ и частых обострений ХОБЛ (p < 0,001, Таблица 3.17).

Таблица 3.17 – Выраженность депрессии по шкале HADS в исследуемых группах

Показатели	АГ + ХОБЛ (n = 101)	АГ + ХОБЛ с частыми обострениями (n = 98)	АГ (n = 52)	p
Отсутствие депрессии (0–7 баллов)	20 (19,8 %)	2 (2,0 %)	39 (75,0 %)	1,2,3 < 0,001*
Субклиническая депрессия (8–10 баллов)	56 (55,4 %)	51 (52,0 %)	13 (25,0 %)	1,2 = 0,672 1,3 < 0,001* 2,3 < 0,001*
Клинически выраженная депрессия (≥11 баллов)	25 (24,8 %)	45 (45,9 %)	0 (0,0 %)	1,2 = 0,002* 1,3 < 0,001* 2,3 < 0,001*
Примечание: * статистически значимое различие показателей; АГ – артериальная гипертензия; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.				

Для уточнения характера депрессивных нарушений применялась валидизированная шкала депрессии Гамильтона (HRDS) (Таблица 3.18). У больных АГ и ХОБЛ без наличия частых обострений в 91,1 % ( $n = 92$ ) случаев был диагностирован малый и только в 4,0 % ( $n = 4$ ) – большой депрессивный эпизод.

Другие соотношения отмечались при сочетании АГ с частыми обострениями ХОБЛ: малый депрессивный эпизод выявлялся у 61,2 % ( $n = 60$ ) больных, а большой – у 37,8 % ( $n = 37$ ), то есть большой депрессивный эпизод встречался в 9,45 раз чаще, чем при сочетании АГ с отсутствием частых обострений ХОБЛ ( $p < 0,001$ ).

В группе с эссенциальной АГ не выявлено пациентов с большим депрессивным эпизодом, а малый депрессивный эпизод встречался значимо реже в сравнении с группой АГ и ХОБЛ ( $p < 0,001$ ).

Таблица 3.18 – Выраженность депрессии по шкале HRDS в исследуемых группах

Показатели	АГ + ХОБЛ (n = 101)	АГ + ХОБЛ с частыми обострениями (n = 98)	АГ (n = 52)	p
	n, %			
Отсутствие депрессии (0–6 баллов)	5 (4,9 %)	1 (1,0 %)	28 (53,8 %)	$1,2 = 0,212$ $1,3 < 0,001^*$ $2,3 < 0,001^*$
Малый депрессивный эпизод (7–16 баллов)	92 (91,1 %)	60 (61,2 %)	24 (46,2 %)	$1,2 < 0,001^*$ $1,3 < 0,001^*$ $2,3 = 0,122$
Большой депрессивный эпизод (> 16 баллов)	4 (4,0 %)	37 (37,8 %)	0 (0,0 %)	$1,2 < 0,001^*$ $1,3 = 0,300$ $2,3 < 0,001^*$
Примечание: * статистически значимое различие показателей; АГ – артериальная гипертензия; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.				

Различия между группами были получены также по среднему суммарному баллу депрессии, который составил в 1-й группе 11 [9; 14], во 2-й – 15 [12; 18], в 3-й – 5 [4; 9] ( $p < 0,001$ ). Следовательно, у больных АГ в присутствии ХОБЛ частота и тяжесть депрессии нарастают, становясь максимальными при частых обострениях ХОБЛ (Рисунок 3.12).

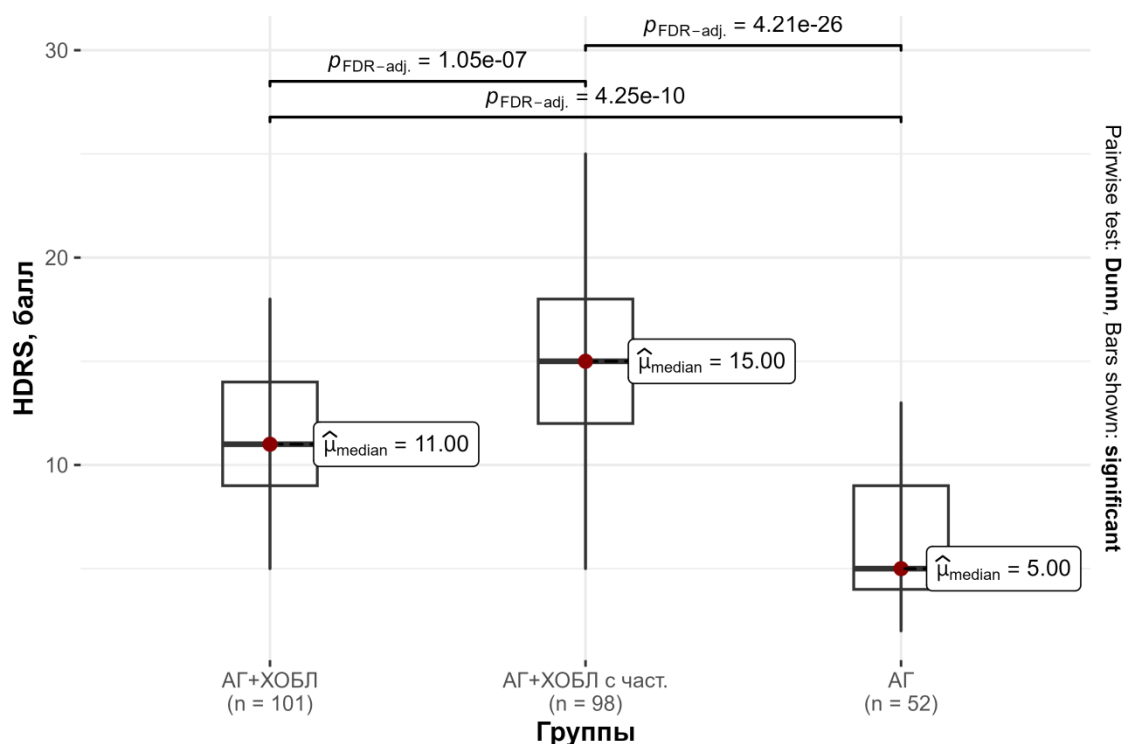


Рисунок 3.12 – Показатели депрессии по шкале HRDS в исследуемых группах

Таким образом, у больных АГ и частыми обострениями ХОБЛ нарастали частота и тяжесть тревожных и депрессивных расстройств по шкалам HADS и HRDS в сравнении с больными АГ без частых обострений ХОБЛ и АГ без ХОБЛ.

### 3.3. Взаимосвязь тревожно-депрессивных расстройств с морфофункциональными и гемодинамическими показателями в группах

В исследуемых группах выявлена положительная корреляционная связь между уровнем тревоги и значением СДЛА. Так коэффициент корреляции

Спирмена для общей когорты составил ( $r = 0,54$ ;  $p < 0,001$ ), для группы АГ без частых обострений ХОБЛ ( $r = 0,35$ ;  $p < 0,001$ ), для группы АГ с частыми обострениями ХОБЛ ( $r = 0,33$ ;  $p < 0,001$ ).

В результате проведенного анализа была выявлена статистически значимая положительная корреляционная взаимосвязь между выраженностью депрессии по шкале HADS и уровнем СДЛА. В данном случае коэффициент корреляции для общей когорты составил ( $r = 0,74$ ;  $p < 0,001$ ), для группы АГ без частых обострений ХОБЛ ( $r = 0,44$ ;  $p < 0,001$ ), для группы АГ с частыми обострениями ХОБЛ ( $r = 0,6$ ;  $p < 0,001$ ).

Так же в общей когорте ( $r = 0,78$ ;  $p < 0,001$ ), в группе АГ без частых обострений ХОБЛ ( $r = 0,47$ ;  $p < 0,001$ ), в группе АГ с частыми обострениями ХОБЛ ( $r = 0,69$ ;  $p < 0,001$ ) обнаружены положительные корреляционные взаимосвязи между уровнем депрессии по шкале HRDS и СДЛА.

В общей когорте ( $r = -0,34$ ;  $p < 0,001$ ), в группе АГ без частых обострений ХОБЛ ( $r = -0,2$ ;  $p = 0,045$ ), в группе АГ с частыми обострениями ХОБЛ ( $r = -0,26$ ;  $p = 0,009$ ) обнаружены отрицательные корреляционные взаимосвязи между уровнем тревоги по шкале HADS и индексом TAPSE.

Однонаправленные взаимосвязи выявлены между уровнем депрессии по шкале HADS и индексом TAPSE. В общей когорте ( $r = -0,49$ ;  $p < 0,001$ ) и в группе АГ с частыми обострениями ХОБЛ ( $r = -0,43$ ;  $p < 0,001$ ) выявлены отрицательные корреляционные связи умеренной силы, в группе АГ без частых обострений ХОБЛ ( $r = -0,26$ ;  $p = 0,008$ ) – слабой.

Кроме того, в общей когорте ( $r = -0,53$ ;  $p < 0,001$ ), в группе АГ без частых обострений ХОБЛ ( $r = -0,22$ ;  $p = 0,024$ ), в группе АГ с частыми обострениями ХОБЛ ( $r = -0,52$ ;  $p = 0,001$ ) обнаружены отрицательные корреляционные взаимосвязи между уровнем депрессии по шкале HRDS и индексом TAPSE.

При проведении корреляционного анализа в группах выявлена положительная корреляционная взаимосвязь между баллом тревоги по шкале HADS и уровнем офисного САД. Так коэффициент корреляции в общей когорте составил ( $r = 0,29$ ;  $p < 0,001$ ), в группе АГ и ХОБЛ без частых обострений

( $r = 0,33$ ;  $p < 0,001$ ), в группе АГ с частыми обострениями ХОБЛ ( $r = 0,5$ ;  $p < 0,001$ ).

Кроме того, выявлены положительные корреляционные взаимосвязи между уровнем депрессии как по шкале HADS, так и по шкале HRDS и офисным САД. Коэффициент корреляции в общей когорте составил ( $r = 0,25$ ;  $p < 0,001$ ) для HADS, ( $r = 0,29$ ;  $p < 0,001$ ) для HRDS. Коэффициент корреляции в группе АГ с частыми обострениями ХОБЛ составил ( $r = 0,46$ ;  $p < 0,001$ ) для HADS и ( $r = 0,51$ ;  $p < 0,001$ ) для HRDS.

В исследуемых группах выявлена положительная корреляционная взаимосвязь между уровнем тревожно-депрессивного синдрома по шкале HADS и уровнем офисного ДАД. В общей когорте коэффициент корреляции составил: для компонента тревоги – ( $r = 0,36$ ;  $p < 0,001$ ), для компонента депрессии ( $r = 0,35$ ;  $p < 0,001$ ); в группе АГ с частыми обострениями ХОБЛ: для компонента тревоги – ( $r = 0,24$ ;  $p = 0,016$ ), для компонента депрессии ( $r = 0,4$ ;  $p < 0,001$ ). В группе АГ без частых обострений ХОБЛ и эссенциальной АГ выявлены положительные корреляционные взаимосвязи только для компонента тревоги – ( $r = 0,23$ ;  $p = 0,024$ ) и ( $r = 0,28$ ;  $p = 0,042$ ) соответственно.

Однонаправленные взаимосвязи выявлены между уровнем депрессии по шкале HRDS и уровнем офисного ДАД. В общей когорте коэффициент корреляции составил ( $r = 0,4$ ;  $p < 0,001$ ), в группе АГ с частыми обострениями ХОБЛ – ( $r = 0,5$ ;  $p < 0,001$ ), что указывает на умеренную, но статистически значимую прямую зависимость между указанными переменными.

В общей когорте выявлена положительная корреляционная взаимосвязь между уровнем ЧСС и баллом тревоги ( $r = 0,3$ ;  $p < 0,001$ ) и депрессии по шкале HADS ( $r = 0,4$ ;  $p < 0,001$ ), а также между уровнем депрессии по шкале HRDS ( $r = 0,41$ ;  $p < 0,001$ ).

Таким образом, полученные данные демонстрируют взаимное усугубление психоэмоциональных и гемодинамических нарушений при коморбидности АГ и частых обострений ХОБЛ. Выявлены статистически значимые положительные корреляционные взаимосвязи между выраженностью тревожно-депрессивных



расстройств и уровнями систолического, диастолического АД, среднего давления в легочной артерии, а также отрицательная корреляционная взаимосвязь для индекса TAPSE.

### **3.4 Сравнительный анализ в группах в зависимости от возраста, гендерных характеристик и социального статуса**

В рамках исследования была проведена сравнительная характеристика возрастных, половых и социально-демографических параметров обследованных пациентов с целью выявления возможных межгрупповых различий. Установлено, что группы были сопоставимы по полу и возрасту. В процессе анализа анамнестических данных не было выявлено различий между группами по возрастным параметрам, гендерной принадлежности, семейному статусу, уровню образования, наличию трудовой занятости, статусу пенсионера, а также уровню дохода. Перечисленные демографические характеристики отражены в Таблице 3.19.

Сравнительный анализ возрастных, половых и социально-демографических характеристик показал отсутствие статистически значимых различий между группами. Это свидетельствует о сопоставимости когорт по ключевым демографическим параметрам, что позволяет исключить влияние этих факторов на межгрупповые различия клинико-функциональных показателей, представленных в других разделах исследования.

Таблица 3.19 – Демографические факторы в исследуемых группах

Показатели	АГ + ХОБЛ (n = 101)	АГ + ХОБЛ с частыми обострениями (n = 98)	АГ (n = 52)	p
	Me [Q1; Q3]			
Возраст (лет)	55 [52; 58]	54 [52; 56]	54,5 [53; 57]	1,2 = 0,112 1,3 = 0,955 2,3 = 0,151
Мужской пол	n, (%)			1,2,3 > 0,999
	54 (53,5 %)	48 (49,0 %)	25 (48,1 %)	
Наличие семьи	86 (85,2 %)	85 (86,7 %)	42 (80,8 %)	1,2,3 > 0,999
Высшее образование	55 (54,5 %)	55 (56,1 %)	30 (57,7 %)	1,2,3 > 0,999
Занятость	83 (82,2 %)	85 (86,7 %)	43 (82,7 %)	1,2,3 > 0,999
Пенсионер	13 (12,9 %)	8 (8,2 %)	3 (5,8 %)	1,2,3 = 0,794
Уровень дохода выше прожиточного минимума	98 (97,0 %)	93 (94,9 %)	50 (96,2 %)	1,2,3 > 0,999
Примечание: АГ – артериальная гипертензия; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; Me [Q1; Q3] – медиана [первый квартиль; третий квартиль].				

При изучении семейного статуса в общей когорте пациентов преобладали пациенты, имеющие семью, что составило 84,9 % (213 пациентов).

Обнаружена отрицательная корреляционная взаимосвязь между наличием у пациента семьи и уровнем тревожно-депрессивного синдрома по шкале HADS в группе АГ и ХОБЛ с частыми обострениями: для компонента тревоги коэффициент корреляции составил ( $r = -0,18$ ;  $p = 0,034$ ), для компонента депрессии ( $r = -0,19$ ;  $p = 0,028$ ), что указывает на умеренную, но статистически значимую обратную зависимость между указанными переменными. Таким образом, можно констатировать, что наличие семейного статуса оказывает

положительное влияние на психоэмоциональное состояние пациентов с коморбидной патологией АГ и ХОБЛ, снижая уровень тревоги и депрессии.

В группе АГ обнаружена положительная корреляционная взаимосвязь между наличием у пациента семьи и функциональными параметрами ЛЖ и ПЖ сердца. Так коэффициент корреляции относительно ФВ ЛЖ составил ( $r = 0,27$ ;  $p = 0,022$ ), для ФАС ( $r = 0,23$ ;  $p = 0,050$ ). Данные результаты указывают на то, что наличие семьи у пациентов с АГ может оказывать благоприятное влияние на систолическую функцию сердца за счет механизмов социальной поддержки и контроля, способствующими более эффективному управлению заболеванием.

При анализе уровня полученного образования пациенты всей когорты распределились следующим образом: 140 (55,8 %) больных имели высшее образование и 111 (44,2 %) среднее образование. Во всех группах преобладали пациенты с высшим образованием: в первой – 55 (54,5 %), во второй – 55 (56,1 %), в третьей – 30 (57,7 %) ( $p > 0,999$ ).

Обнаружена положительная корреляционная взаимосвязь между наличием у пациента высшего образования и ФВ ЛЖ ( $r = 0,19$ ;  $p = 0,023$ ) у больных с коморбидным течением АГ и ХОБЛ с частыми обострениями.

В группе АГ обнаружена отрицательная корреляционная взаимосвязь между наличием у пациента высшего образования и уровнем мочевой кислоты. Так коэффициент корреляции для данной группы составил ( $r = -0,24$ ;  $p = 0,035$ ), что свидетельствует о наличии умеренной, но статистически значимой обратной зависимости между данными параметрами.

В отношении занятости 40 (15,9 %) пациентов не имели работу, из них 12 (30,0 %) являлись пенсионерами, а 28 (70,0 %) человек не достигли пенсионного возраста. Среди исследуемых 211 (84,1 %) пациентов имели работу в различных сферах деятельности, из них – 12 (5,7 %) являлись работающими пенсионерами.

Подтверждена статистически значимая отрицательная взаимосвязь между наличием работы и возрастом пациента в общей когорте больных ( $r = -0,18$ ;  $p < 0,001$ ), в группе больных АГ и ХОБЛ ( $r = -0,26$ ,  $p = 0,002$ ), а также при

эссенциальной АГ ( $r = -0,25$ ;  $p = 0,037$ ). Это наблюдение указывает на то, что с увеличением возраста вероятность наличия работы среди пациентов снижается, что может быть обусловлено как медицинскими (прогрессирование заболевания, снижение толерантности к физической нагрузке), так и социально-экономическими факторами.

Выявлены положительные корреляции между наличием работы и мужским полом в следующих случаях: в общей когорте больных ( $r = 0,23$ ,  $p < 0,001$ ), в группе АГ и ХОБЛ с частыми обострениями ( $r = 0,27$ ,  $p = 0,007$ ), в группе АГ ( $r = 0,34$ ;  $p = 0,014$ ).

Во всех исследуемых группах и общей когорте обнаружены положительные корреляции между наличием работы и уровнем дохода: в общей когорте больных ( $r = 0,29$ ;  $p < 0,001$ ), в группе АГ и ХОБЛ ( $r = 0,22$ ;  $p = 0,025$ ), в группе с АГ и ХОБЛ с частыми обострениями ( $r = 0,28$ ,  $p = 0,005$ ), в группе АГ ( $r = 0,44$ ,  $p = 0,001$ ). Данный результат доказывает то, что занятость является ключевым источником дохода, который может оказывать значительное влияние на экономическое благосостояние пациента.

При оценке уровня дохода в общей когорте больных выяснилось, что 10 (4,0 %) человек имели доход ниже прожиточного минимума, установленного в г. Новосибирске на 2024 год, а 241 (96,0 %) человек – равный или превышающий его. Выявлена положительная корреляционная взаимосвязь между уровнем дохода и принадлежностью к мужскому полу в общей когорте больных ( $r = 0,16$ ;  $p = 0,008$ ).

Интересно, что в ходе корреляционного анализа в общей когорте больных обнаружена отрицательная корреляционная взаимосвязь между уровнем дохода пациента и САД. Так коэффициент корреляции относительно САД составил ( $r = -0,11$ ;  $p = 0,030$ ).

Кроме того в ходе анализа группы пациентов с коморбидным течением АГ и частыми обострениями ХОБЛ была выявлена статистически значимая положительная корреляционная взаимосвязь между уровнем дохода пациента и значением  $SpO_2$  ( $r = 0,16$ ;  $p = 0,008$ ), а также отрицательная корреляционная

взаимосвязь между уровнем дохода пациента и ДАД ( $r = -0,17$ ;  $p = 0,039$ ). Данные результаты указывают на то, что с увеличением уровня дохода пациента наблюдается тенденция к стабилизации АД, а также улучшению оксигенации, возможно, за счет увеличения доступности лекарственных препаратов для пациента, повышения его комплаентности к лечению.

Таким образом, сравнительный анализ демографических и социальных характеристик исследуемых групп подтвердил их статистическую сопоставимость по ключевым признакам, что обеспечило корректность межгрупповых сравнений. В группе АГ и частых обострений ХОБЛ выявлены статистически значимые положительные корреляционные взаимосвязи между уровнем дохода пациента и оксигенацией периферических тканей, а также наличием высшего образования и сократительной способностью ЛЖ. Кроме того, выявлены отрицательные корреляционные взаимосвязи между наличием у пациента семьи и выраженностью тревожно-депрессивного синдрома, а также между уровнями экономического благополучия и диастолическим АД.

### **3.5. Изучение приверженности к лечению пациентов с артериальной гипертензией и частыми обострениями хронической обструктивной болезнью легких**

#### **3.5.1 Изучение приверженности к антигипертензивной терапии**

По данным ВОЗ около половины пациентов с хронической неинфекционной патологией, нуждающихся в длительной терапии, не выполняют в полном объеме рекомендации врачей, что приводит к серьезным медико-социальным последствиям в виде увеличения числа госпитализаций, повышения показателей смертности и инвалидизации [185, 187]. В настоящем исследовании проведен анализ приверженности больных с АГ и ХОБЛ к антигипертензивной терапии по специализированному опроснику Мориски – Грина (MMAS-4).

Согласно результатам валидизированного теста только 9,6 % ( $n = 24$ ) из 251 опрошенных пациентов продемонстрировали высокую приверженность (4 балла) к проводимому лечению. Недостаточная приверженность (3 балла) была выявлена у 19,1 % ( $n = 48$ ) респондентов, в то время как 71,3 % ( $n = 179$ ) участников исследования оказались не привержены лечению (2 и менее баллов). Графическое представление распределения пациентов по уровням приверженности к фармакотерапии представлено на Рисунке 3.13.

По результатам оценки степени приверженности к антигипертензивной терапии было сформировано 2 группы: ПТ – 24 пациента, продемонстрировавшие высокую приверженность; НПТ – всего 227 пациентов, продемонстрировавших недостаточную (48 человек) или низкую приверженность (179 человек) к проводимой терапии.



Рисунок 3.13 – Распределение больных в общей когорте по степени приверженности фармакотерапии согласно опроснику MMAS-4

Медиана уровня приверженности в общей когорте составила 2 [1; 3], что свидетельствует о низком уровне «комплаенса» среди пациентов. Большинство респондентов отмечали недостаточную внимательность к соблюдению графика

приема лекарственных препаратов, а также частые пропуски назначенных доз. Ответы на вопросы анкеты MMAS-4 представлены в Таблице 3.20.

Таблица 3.20 – Тест MMAS-4

Вопросы	Да	Нет
	n, %	
Случалось ли, что Вы забывали принять лекарства?	111 (44,2 %)	140 (55,8 %)
Нарушаете ли Вы иногда часы приёма лекарств?	156 (62,2 %)	95 (37,8 %)
Пропускаете ли Вы прием препаратов, если чувствуете себя хорошо?	69 (27,5 %)	182 (72,5 %)
Если Вы чувствуете себя плохо после приема лекарств, пропускаете ли Вы следующий прием?	147 (58,6 %)	104 (41,4 %)

Дополнительно проведена оценка приверженности к лечению во всех 3-х клинических группах (Таблица 3.21).

Таблица 3.21 – Приверженность к лечению в исследуемых группах

Показатели	АГ + ХОБЛ (n = 101)	АГ + ХОБЛ с частыми обострениями (n = 98)	АГ (n = 52)	p
	n (%)			
Не привержены (0–2 балла)	62 (61,4 %)	84 (85,7 %)	33 (63,5 %)	1,2 = 0,001*
Недостаточно привержены (3 балла)	23 (22,8 %)	11 (11,2 %)	14 (26,9 %)	1,3 < 0,001*
Привержены (4 балла)	16 (15,8 %)	3 (3,1 %)	5 (9,6 %)	2,3 < 0,001*
Примечания: * статистически значимое различие показателей; АГ – артериальная гипертензия; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.				

Таким образом, у всей когорты обследованных выявлена значимо низкая приверженность к лечению (больше не приверженных пациентов, чем приверженных), а при сравнительном анализе между клиническими группами, в зависимости от коморбидности АГ с ХОБЛ и частоты обострений ХОБЛ

выявлены статистически значимые различия. Обнаружено, что наиболее низкую комплаентность к проводимой терапии, несоблюдение врачебных рекомендаций по приему лекарственных препаратов имели пациенты с коморбидным течением АГ и частыми обострениями ХОБЛ. Данные результаты можно объяснить тем, что на фоне прогрессирующей бронхиальной обструкции, артериальной гипоксемии и гиперкапнии изменяются ментальные характеристики, приводя к высокой степени социальной дезадаптации пациентов.

Полученные результаты обозначили необходимость расширенного поиска и анализа возможных причин, которые могут способствовать снижению приверженности в общей когорте пациентов. В связи с этим проведен анализ между социальным статусом пациентов и приверженностью к терапии, однако статистически значимых различий не получено (Таблица 3.22).

Таблица 3.22 – Клинико-демографическая характеристика групп с высокой и низкой приверженностью к терапии

Показатели	Группа с ПТ (n = 24)	Группа с НПТ (n = 227)	P
	Me [Q1; Q3]		
Возраст	55,5 [53; 58]	54 [52; 57]	0,168
Мужской пол	n, %		0,672
	11 (45,8 %)	116 (51,1 %)	
Наличие семьи	23 (95,8 %)	190 (83,7 %)	0,142
Высшее образование	9 (37,5 %)	131 (57,7 %)	0,082
Статус пенсионера	3 (12,5 %)	21 (9,2 %)	0,712
Доход выше прожиточного минимума	24 (100 %)	217 (95,6 %)	0,605
Примечания: * статистически значимо различающиеся показатели; ПТ – приверженные к терапии; НПТ – не приверженные к терапии; Me [Q1; Q3] – медиана [первый квартиль; третий квартиль].			

Для полной оценки социальных аспектов низкой приверженности дополнительно к изучаемому в рамках исследования социальному статусу



пациентов была разработана анкета (Приложение Б), состоящая из следующих пунктов:

- 1) Вы соблюдаете рекомендации лечащего врача?
- 2) Насколько понятно Вам объяснили схему приёма лекарств и их побочные эффекты при назначении лечения?
- 3) Есть ли у Вас опасения или сомнения относительно назначенного лечения? Если да, то какие?
- 4) Что мешает Вам регулярно принимать лекарства в соответствии с назначением врача?
- 5) Является ли лечение для Вас дорогостоящим?

В результате проведенного анкетирования были выявлены основные причины низкой приверженности пациентов к медикаментозной терапии. Среди них доминировали следующие факторы: забывчивость в отношении приема препарата 120 (52,8 %), сложность режима приема лекарственных препаратов 115 (50,7 %), большая длительность терапии 102 (44,9 %), удовлетворительное самочувствие 76 (33,5 %), недостаточная эффективность лечения 95 (41,9 %). Данные представлены в Таблице 3.23.

Таблица 3.23 – Основные причины низкой приверженности лечению в общей когорте больных

Причины НПТ	Группа НПТ (n = 227) n, %
Забывают принять препарат	120 (52,8 %)
Удовлетворительное самочувствие	76 (33,5 %)
Побочные эффекты	22 (9,7 %)
Недоверие лечению и врачу	3 (1,3 %)
Боязнь привыкания	4 (1,8 %)
Недостаточная эффективность лечения	95 (41,8 %)
Сложность режима приема	115 (50,7 %)

## Продолжение Таблицы 3.23

Причины НПТ	Группа НПТ (n = 227) n, %
Большая длительность терапии	102 (44,9 %)
Высокая стоимость лечения	38 (16,7 %)
Сложности, связанные с посещением врача	2 (0,9 %)
Считают, что длительный прием препаратов вреден	16 (7,0 %)
Примечания: НПТ – неприверженные к терапии.	

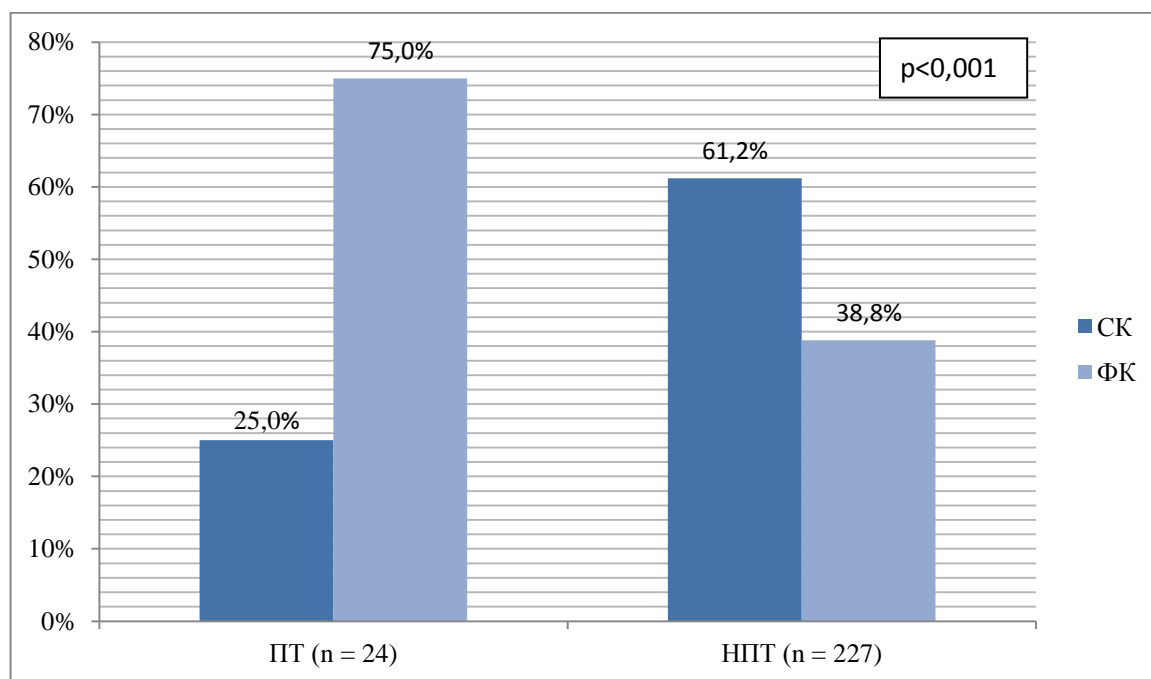
Анализ предшествовавшей АГП среди приверженных и не приверженных к терапии больных показал, что во всех группах с наибольшей частотой назначались диуретики, антагонисты рецепторов ангиотензина II (БРА), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), дигидропиридиновые блокаторы медленных кальциевых каналов (БМКК ДГ), несколько реже назначались b-адреноблокаторы (БАБ) (Таблица 3.24).

Таблица 3.24 – Приверженность к лечению в зависимости от характера медикаментозной терапии

Препараты	Группа с ПТ (n = 24)	Группа с НПТ (n = 227)	P
	n, %		
ИАПФ	7 (29,2 %)	72 (31,7 %)	0,620
БРА	8 (33, 3%)	118 (52 %)	0,030*
БАБ	5 (20,8 %)	54 (23,8 %)	0,346
БМКК ДГ	9 (37,5 %)	76 (33,4 %)	0,420
Диуретики	15 (62,5 %)	124 (54,6 %)	0,048*
Примечания: * статистически значимо различающиеся показатели; ПТ – приверженные к терапии; НПТ – не приверженные к терапии.			

В ходе анализа получаемой базовой антигипертензивной терапии выявлено, что в группе приверженных к лечению пациентов значительно чаще назначались ФК АГП, чем в группе недостаточно приверженных и не приверженных

пациентов ( $p < 0,001$ , Рисунок 3.14). Данное наблюдение согласуется с исследованиями, в которых доказано, что назначение ФК способствует повышению эффективности и переносимости терапии, а также снижает лекарственную нагрузку на пациента и позитивно отражается на контроле АД [20, 66].



Примечания: ПТ – приверженные к терапии; НПТ – не приверженные к терапии; СК – свободные комбинации АГП; ФК – фиксированные комбинации АГП.

Рисунок 3.14 – Распределение больных в подгруппах ПТ (n = 24) и НПТ (n = 227) по типу принимаемой фармакотерапии

При проведении корреляционного анализа в общей когорте пациентов выявлена положительная корреляционная взаимосвязь между баллом по шкале MMAS-4 и возрастом пациента ( $r = 0,15$ ;  $p = 0,043$ ). Данная корреляция указывает на то, что с увеличением возраста пациентов наблюдается тенденция к повышению уровня комплаентности, что может быть обусловлено накоплением жизненного опыта и осознанием важности соблюдения медицинских рекомендаций.

Кроме того, выявлена положительная корреляционная взаимосвязь между баллом MMAS-4 и наличием у пациента семьи в общей когорте ( $r = 0,14$ ;  $p = 0,020$ ) и в группе коморбидного течения АГ и ХОБЛ с частыми обострениями ( $r = 0,18$ ;  $p = 0,025$ ), что свидетельствует о слабой, но значимой связи между показателями.

Также в когорте больных с АГ и частыми обострениями ХОБЛ обнаружена умеренная положительная корреляционная взаимосвязь между баллом MMAS-4 и индексом TAPSE ( $r = 0,34$ ,  $p = 0,017$ ), что отражает ассоциацию уровня комплаентности с правожелудочковой функцией.

В ходе корреляционного анализа у больных АГ и частыми обострениями ХОБЛ выявлена отрицательная корреляционная взаимосвязь между баллом MMAS-4 и баллами как тревоги ( $r = -0,42$ ,  $p < 0,001$ ), так и депрессии ( $r = -0,51$ ,  $p < 0,001$ ) по шкале HADS. Однонаправленные взаимосвязи найдены между баллом MMAS-4 и баллом депрессии по шкале HRDS ( $r = -0,46$ ;  $p < 0,001$ ).

Среди всех пациентов, включенных в исследование обнаружены отрицательные корреляционные взаимосвязи между баллом по шкале MMAS-4 и некоторыми лабораторными показателями: для ОХС ( $r = -0,12$ ;  $p = 0,012$ ); для уровня калия ( $r = -0,15$ ;  $p = 0,002$ ); для мочевой кислоты ( $r = -0,1$ ;  $p = 0,031$ ), для концентрации СРБ ( $r = -0,12$ ;  $p = 0,011$ ). Схожие результаты выявлены в группе АГ и ХОБЛ с частыми обострениями. Найдены отрицательные корреляционные взаимосвязи между баллом по шкале MMAS-4 и уровнем ОХС ( $r = -0,210$ ;  $p = 0,007$ ), ХС ЛПНП ( $r = -0,17$ ;  $p = 0,030$ ), уровнем калия ( $r = -0,20$ ;  $p = 0,015$ ), СРБ ( $r = -0,18$ ;  $p = 0,020$ ). Таким образом, полученные данные позволяют сделать вывод о том, что высокая степень комплаентности пациента к назначенному лечению ассоциирована с более благоприятными показателями липидного и пуринового обмена, электролитного баланса и воспалительных маркеров.

В результате проведенного анализа была выявлена статистически значимая положительная корреляционная взаимосвязь между баллом по шкале MMAS-4 и фактом приема пациентом фиксированных комбинаций АГП на момент начала исследования в общей когорте пациентов и в группе с изолированным течением

АГ. В данном случае коэффициент корреляции для общей когорты составил ( $r = 0,17$ ;  $p = 0,003$ ), для группы АГ без ХОБЛ ( $r = 0,23$ ;  $p = 0,014$ ). Полученный результат указывает на то, что пациенты, принимающие фиксированные комбинации АГП, демонстрируют более высокий уровень приверженности к лечению по сравнению с теми, кто получал свободные комбинации препаратов. Данный феномен может быть объяснен рядом факторов: фиксированные комбинации препаратов оптимизируют терапевтическую схему, часто сокращая частоту приема медикаментов в течение суток; уменьшается общее количество таблеток, что существенно снижает вероятность пропуска приема лекарственных препаратов из-за забывчивости.

### **3.5.2 Оптимизация медикаментозной терапии у пациентов с артериальной гипертензией и частыми обострениями хронической обструктивной болезни легких с учетом приверженности к лечению**

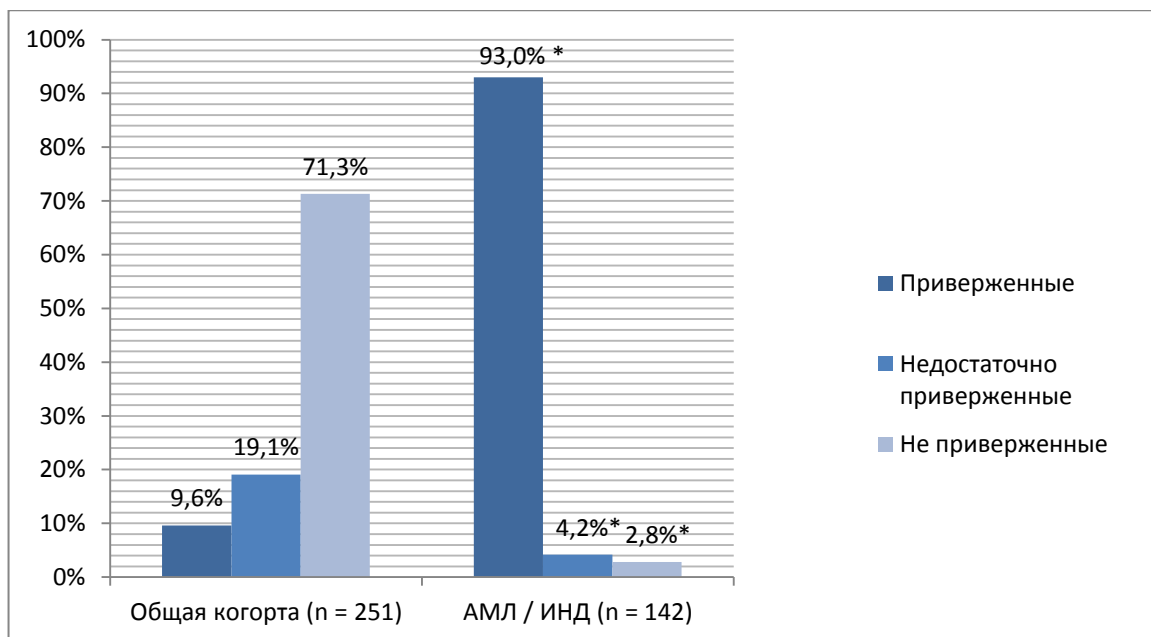
В течение 3 месяцев наблюдения со всеми пациентами группы НПТ ( $n = 227$ ) проводилась комплексная работа:

- 1) мотивационная беседа, направленная на повышение комплаентности к лечению путем предоставления объективной информации об имеющихся заболеваниях, возможных осложнениях и преимуществах соблюдения рекомендованного врачом терапевтического режима, а также на осознание личной ответственности за свое здоровье;
- 2) обучение пациентов правильному приему назначенных таблетированных лекарственных препаратов с учетом рекомендованного времени приема (утро/день/вечер), терапевтической дозы ЛС, зависимости от приема пищи;
- 3) подробное разъяснение пациентам методики использования ингаляторов, включая правильное положение устройства, координацию вдоха и нажатия на ингалятор, проведение контроля за правильностью выполнения техники в кабинете у исследователя;

- 4) составление печатной памятки пациенту, с указанием всех рекомендованных к приему ЛС;
- 5) осуществление исследователем систематического мониторинга соблюдения пациентом режима приема ЛС посредством телефонной связи;
- 6) психологическое консультирование пациентов, направленное на глубинное исследование факторов, обуславливающих недостаточную приверженность пациентов к терапевтическому процессу, проведение беседы о важности соблюдения терапевтического режима, формирование с помощью когнитивно-поведенческой терапии устойчивой мотивации к активному участию пациента в процессе лечения.

В современных клинических рекомендациях по АГ (2024) подчеркивается необходимость перевода пациентов с недостигнутым уровнем целевого САД и/или ДАД со свободных комбинаций АГП на ФК в целях улучшения приверженности к терапии. В данном исследовании всем пациентам группы НПТ, у которых выявлено не достижение целевых значений САД и/или ДАД ( $n = 212$ ) был рекомендован переход на фиксированную комбинацию АГП с дигидропиридиновым БКК и тиазидоподобным диуретиком (амлодипин/индапамид (АМЛ/ИНД) в индивидуально подобранных дозах (5/1,5 мг или 10/1,5 мг). Рекомендациям последовали 142 пациента, в связи с этим была выделена подгруппа АМЛ/ИНД ( $n = 142$ ), пациентам которой по окончании 3 месяцев терапии ФК АМЛ/ИНД проведено повторно обследование в объеме определения уровня приверженности к антигипертензивной терапии, измерения офисного АД, оценки ПД, ЧСС, проведения СМАД.

По результатам анкетирования по опроснику MMAS-4 в подгруппе АМЛ/ИНД через 3 месяца было зафиксировано значительное повышение комплаенса к антигипертензивной терапии: 93 % ( $n = 132$ ) пациентов продемонстрировали полную приверженность терапии ФК; 4,2 % ( $n = 6$ ) являлись недостаточно приверженными и 2,8 % ( $n = 4$ ) остались не приверженными ( $p < 0,001$ ) (Рисунок 3.15).



Примечание: \* статистически значимое различие показателей по сравнению с исходными; АМЛ/ИНД – фиксированная комбинация амлодипин/индапамид.

Рисунок 3.15 – Распределение больных в общей когорте и в подгруппе АМЛ/ИНД по степени приверженности фармакотерапии

Кроме того, был проведен анализ приверженности к проводимой терапии ФК (АМЛ/ИНД) во всех 3 клинических группах (Таблица 3.25).

Таблица 3.25 – Приверженность к лечению исходно и через 3 месяца после перевода на ФК

Показатели	АГ + ХОБЛ		АГ + ХОБЛ с частыми обострениями		АГ		p
	исходно (n = 101)	АМЛ/ ИНД (n = 45)	исходно (n = 98)	АМЛ/ ИНД (n = 68)	исходно (n = 52)	АМЛ/ ИНД (n = 19)	
	n (%)						
Не привержены (0–2 балла)	62 (61,4 %)	1 (2,2 %)	83 (84,7 %)	2 (2,9 %)	33 (63,5 %)	1 (5,3 %)	< 0,001*
Недостаточно привержены (3 балла)	23 (22,8 %)	2 (4,4 %)	11 (11,2 %)	2 (2,9 %)	14 (26,9 %)	1 (5,3 %)	
Привержены (4 балла)	16 (15,8 %)	42 (93,3 %)	4 (4,1 %)	64 (94,2 %)	5 (9,6 %)	16 (84,2 %)	
Примечания: * статистически значимое различие показателей; АГ – артериальная гипертензия; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ФК – фиксированная комбинация амлодипин/индапамид.							

При оценке уровня офисного АД в подгруппе АМЛ/ИНД (n = 142) выявлено достижение целевых значений САД (< 140 мм рт. ст.) у 80,2 % (n = 114) пациентов, ДАД у 75,3 % (n = 107). На фоне терапии ФК АМЛ/ИНД целевых значений офисного САД в группе АГ и ХОБЛ достигли 91,1 % (n = 41), в группе АГ с частыми обострениями ХОБЛ – 80,9 % (n = 55), в группе эссенциальной АГ – 94,7 % (n = 18).

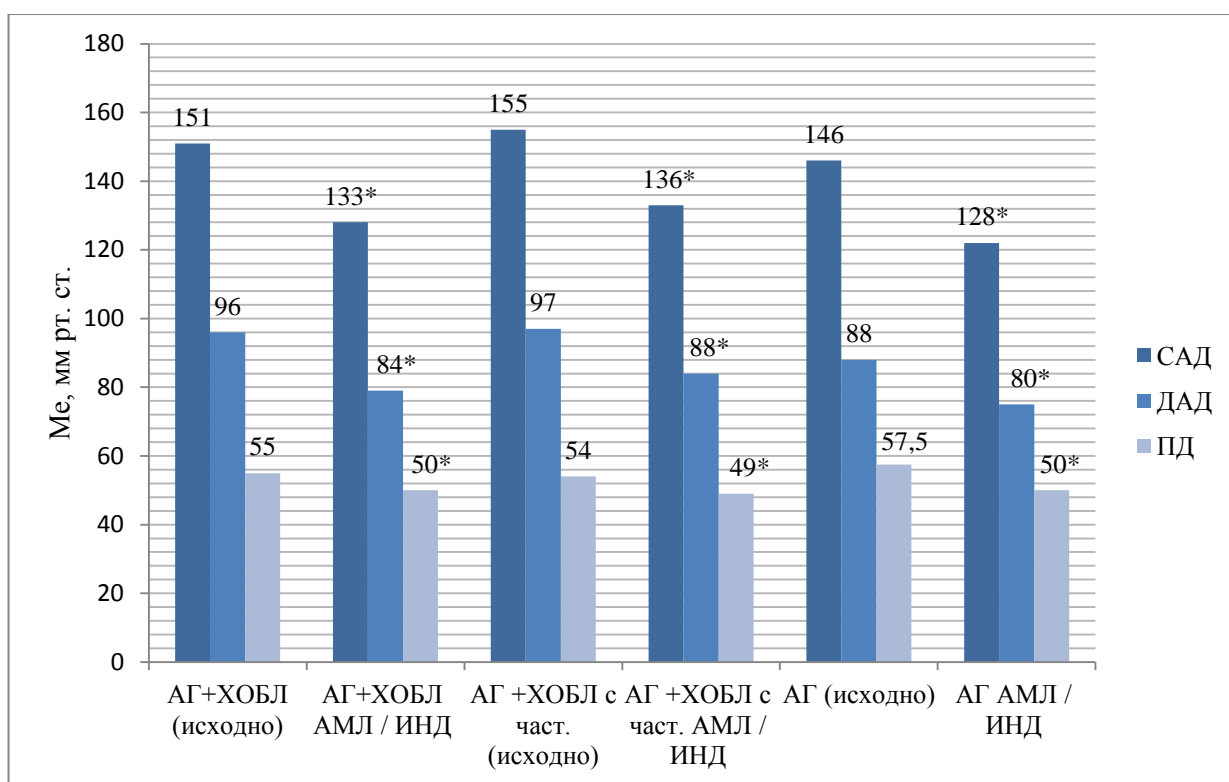
Достижение целевого уровня офисного ДАД (< 90 мм рт. ст.) на фоне терапии ФК АМЛ/ИНД отмечено у 95,6 % (n = 43) обследованных в группе АГ и ХОБЛ без наличия частых обострений, у 83,8 % (n = 57) в группе АГ и ХОБЛ с частыми обострениями и у 100 % (n = 19) пациентов в группе с эссенциальной АГ. При этом выявлено, что при АГ и частых обострениях ХОБЛ значительно реже достигалось целевое САД и ДАД на фоне приема ФК АМЛ/ИНД в



максимальных терапевтических дозах.

Через 3 месяца приема ФК в группах с коморбидным течением АГ и ХОБЛ (как с частыми обострениями, так и без них) в 100 % случаев зарегистрировано пульсовое давление < 60 мм рт. ст., в группе эссенциальной АГ – в 94,7 % (n = 18) случаев.

На фоне лечения ФК АМЛ/ИНД по окончании периода наблюдения выявлено статистически значимое снижение медианы САД, ДАД, а также ПД (Рисунок 3.16).



Примечание: \* статистически значимое различие показателей в сравнении с исходными; АГ – артериальная гипертензия; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ХОБЛ с част. – хроническая обструктивная болезнь легких с частыми обострениями; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ПД – пульсовое артериальное давление; АМЛ/ИНД – фиксированная комбинация амлодипин/индапамид.

Рисунок 3.16 – Показатели офисного АД в исследуемых группах исходно и после перевода на ФК АМЛ/ИНД

По результатам СМАД через 3 месяца лечения ФК АМЛ/ИНД (n = 142) целевых цифр среднедневного САД (< 135 мм рт. ст.) достигли 83,1 % (n = 118), среднедневного ДАД (< 85 мм рт. ст.) – пациентов 79,6 % (n = 113). Целевые значения средненочного САД (< 120 мм рт. ст.) зафиксированы в 78,9 % случаев (n = 112), средненочного ДАД (< 70 мм рт. ст.) – в 76,8 % случаев (n = 109). Изменение гемодинамических показателей с учетом коморбидности АГ с ХОБЛ и в зависимости от частоты обострений ХОБЛ представлены в Таблице 3.26.

Таблица 3.26 – Показатели суточного мониторингирования АД в исследуемых группах исходно и после перевода на ФК АМЛ/ИНД

Показатели	АГ + ХОБЛ		АГ + ХОБЛ с частыми обострениями		АГ	
	исходно (n = 101)	АМЛ/ ИНД (n = 45)	исходно (n = 98)	АМЛ/ ИНД (n = 68)	исходно (n = 52)	АМЛ/ ИНД (n = 19)
	Ме [Q1; Q3]					
Среднее суточное САД, мм рт. ст.	141 [132; 148]	124* [119; 129]	144 [136; 150,75]	128* [120; 132]	139 [129,75; 146]	119* [114,5; 127]
Среднее дневное САД, мм рт. ст.	145 [137; 151]	130* [127; 134]	148,5 [139,25; 155]	132* [129; 136]	142 [133; 150]	125* [122; 132,5]
Среднее ночное САД, мм рт. ст.	138,5 [131,25; 146]	118* [111; 120]	141 [130; 146]	122* [117; 128]	128 [122,75; 135,25]	113* [108; 118,5]
Среднее суточное ДАД, мм рт. ст.	88 [83,25; 92,75]	75* [72; 78]	89 [85; 93]	79* [74; 82]	80 [73,75; 85,5]	73* [70,5; 76,5]
Среднее дневное ДАД, мм рт. ст.	91,5 [86; 96,75]	82* [79; 84]	93 [88; 95]	83* [80; 85]	84,5 [81; 92]	79* [75; 83]

Продолжение Таблицы 3.26

Показатели	АГ + ХОБЛ		АГ + ХОБЛ с частыми обострениями		АГ	
	исходно (n = 101)	АМЛ/ ИНД (n = 45)	исходно (n = 98)	АМЛ/ ИНД (n = 68)	исходно (n = 52)	АМЛ/ ИНД (n = 19)
	Me [Q1; Q3]					
Среднее ночное ДАД, мм рт. ст.	87 [81; 90]	70 * [65; 73]	87 [81,25; 91]	73* [68; 76]	78,5 [75; 86]	66* [62; 72]
Вариабельность САД днем, мм рт. ст.	16 [15; 17]	15* [14; 16]	17 [15; 19]	15* [13; 16]	13 [11; 16,25]	13 [11; 16]
Вариабельность САД ночью, мм рт. ст.	16 [14;17]	14* [13; 15]	17 15; 18]	15* [13; 16]	11 [9; 14]	10* [8; 13]
Вариабельность ДАД днем, мм рт. ст.	14 [14; 15]	13 [12; 13]	15 [14; 16,75]	14 [13; 15]	11 [9; 13]	10* [7; 12]
Вариабельность ДАД ночью, мм рт. ст.	13 [12; 14]	12 * [10; 13]	14 [13; 15]	13* [11; 14]	9 [7; 11,25]	9 [7; 11]
Скорость утреннего подъема САД, мм рт. ст./ч	11 [10; 12]	10 [9; 11]	13 [11; 14]	11 [9; 12]	7 [6; 7]	6 [5; 6]
Скорость утреннего подъема ДАД, мм рт. ст./ч	6 [5; 7]	6 [5; 6]	7 [6; 8]	7 [6; 7]	4 [4; 5]	4 [3; 4]
Примечание: * статистически значимое различие показателей; АГ – артериальная гипертензия; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; АМЛ/ИНД – фиксированная комбинация амлодипин/индапамид; Me [Q1; Q3] – медиана [первый квартиль; третий квартиль].						

Во всех группах после перевода на ФК АМЛ/ИНД было отмечено статистически значимое снижение вариабельности АД, в наибольшей степени – у больных с коморбидным течением АГ и ХОБЛ.

При анализе суточного профиля АД на фоне терапии ФК АМЛ/ИНД у пациентов с коморбидным течением АГ и ХОБЛ по-прежнему доминировал патологический тип СПАД «non-dippers»: при частых обострениях ХОБЛ – 51,5 % ( $n = 35$ ) пациентов; при отсутствии частых обострений – 53,3 % ( $n = 24$ ). Однако пациенты с патологическим типом СПАД «night-peakers» встречались значительно реже: при частых обострениях ХОБЛ – 13,2 % ( $n = 9$ ) пациентов ( $p = 0,030$ ); при отсутствии частых обострений – 8,9 % ( $n = 4$ ) ( $p = 0,021$ ). После перевода на ФК выявлен рост варианта СПАД «dippers»: при частых обострениях ХОБЛ – 35,3 % ( $n = 24$ ) пациентов ( $p = 0,008$ ); при отсутствии частых обострений – 37,8 % ( $n = 17$ ) ( $p = 0,016$ ).

В группе больных эссенциальной АГ без ХОБЛ после перевода на ФК АМЛ/ИНД выявлено отсутствие варианта «night-peakers» (до перевода определялся у 3 больных), и статистически значимое увеличение варианта СПАД «dippers». Так, «dippers» до перевода на ФК составил 69,2 % ( $n = 36$ ), после перевода – 84,2 % ( $n = 16$ ),  $p = 0,024$ ; «non-dipper» до перевода зарегистрирован у 17,3 % ( $n = 9$ ) пациентов, после перевода – у 10,5 % ( $n = 2$ ),  $p = 0,106$ ; «over dipper» до перевода составил 7,7 % ( $n = 4$ ), после перевода – 5,3 % ( $n = 1$ )  $p = 0,252$ .

После перевода пациентов на ФК АМЛ/ИНД при офисной оценке ЧСС, а также по результатам СМАД не было отмечено достоверных изменений медианы дневного и ночного ЧСС в группах ( $p > 0,05$ ) (Таблица 3.27).

Таблица 3.27 – Показатели ЧСС по данным офисного и суточного мониторингирования АД исходно и после перевода на ФК АМЛ/ИНД

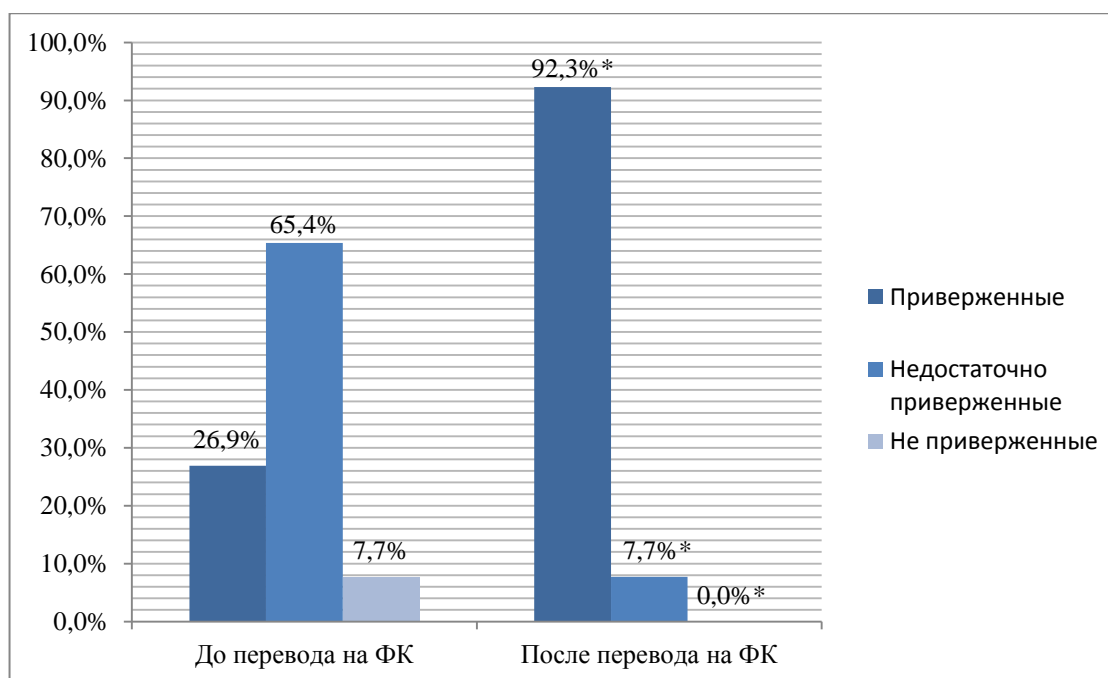
Показатели	АГ + ХОБЛ		АГ + ХОБЛ с частыми обострениями		АГ	
	исходно (n = 101)	АМЛ/ИНД (n = 45)	исходно (n = 98)	АМЛ/ИНД (n = 68)	исходно (n = 52)	АМЛ/ИНД (n = 19)
	Me [Q1; Q3]					
ЧСС офисное, уд. в мин.	81 [77; 86]	80 [75; 85]	85,5 [81; 90]	83,5 [79; 88]	70,5 [66; 77]	72 [68; 76]
ЧСС днем, уд. в мин.	77 [73; 82]	77 [71; 82]	83 [78; 87]	82 [76; 86]	69 [64; 75]	68 [62; 74]
ЧСС ночью, уд. в мин.	73 [68; 77]	71 [66; 75]	79 [75; 83]	79 [76; 83]	62,5[58; 68]	61 [56; 68]
Примечание: статистическая значимость не достигнута, $p > 0,05$ ; АГ – артериальная гипертензия; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ЧСС – частота сердечных сокращений; Me [Q1; Q3] – медиана [первый квартиль; третий квартиль].						

В ходе исследования ФК АМЛ/ИНД продемонстрировала высокую степень переносимости: у единичных пациентов эпизодически отмечались слабость, головная боль, однако данные побочные эффекты были редкими, не влияли на КЖ больных, не были в прямой связи с приемом препарата, не требовали отмены или снижения дозы ФК. Других побочных эффектов, в том числе, тахикардии, отеков лодыжек и стоп, не зарегистрировано.

Больным группы эссенциальной АГ, а так же группы АГ без частых обострений ХОБЛ, не достигшим на фоне приема ФК АМЛ/ИНД целевых уровней АД по данным СМАД, назначали третий гипотензивный препарат, ингибитор АПФ – периндоприл (ФК ПЕР/АМЛ/ИНД). Назначение третьего АГП потребовалось 1 (5,3 %) больному группы АГ и 6 (13,3 %) больным группы АГ без частых обострений ХОБЛ.

Больным, страдающим АГ и частыми обострениями ХОБЛ, не достигшим на фоне приема ФК АМЛ/ИНД целевых уровней АД по результатам СМАД ( $n = 26$ ), была дополнительно оценена приверженность к бронхолитической терапии. Выявлено, что только 7 (26,9 %) пациентов были полностью приверженными к лечению ХОБЛ, 17 (65,4 %) пациентов являлись недостаточно приверженными, а 2 (7,7 %) пациента были не привержены к лечению. Как представителям клинически наиболее тяжелой группы, имеющей неблагоприятный прогноз, данным пациентам было решено усилить терапию ХОБЛ и приверженность к ней, переведя пациентов с ранее получаемой бронхолитической терапии на тройную ФК беклометазона дипропионат/гликопиррония бромид/формотерола фумарат (БДП/ГБ/ФОРМ) в дозе 100/10/6 мкг дважды в день. Через 3 месяца терапии ФК БДП/ГБ/ФОРМ пациентам повторно проведено обследование: определение уровня приверженности к бронхолитической терапии, измерение офисного АД, оценка ПД, ЧСС, проведение СМАД, проведение бодиплетизмографии, оценка выраженности симптомов ХОБЛ по шкале САТ и mMRC, измерение  $SpO_2$  методом пульсоксиметрии, СРБ, фибриногена.

При изучении приверженности к бронхолитической терапии у пациентов с АГ и частыми обострениями ХОБЛ, получающих ФК БДП/ГБ/ФОРМ ( $n = 26$ ) через 3 месяца был зафиксирован высокий уровень приверженности: 24 (92,3 %) пациента продемонстрировали полную приверженность терапии ФК, 2 пациента (7,7 %) остались недостаточно приверженными (Рисунок 3.17).



Примечание: \* статистически значимое различие показателей в сравнении с исходными; ФК – фиксированная комбинация беклометазона дипропионат/гликопиррония бромид/формотерола фумарат.

Рисунок 3.17 – Уровень приверженности к бронхолитической терапии в группе АГ с частыми обострениями ХОБЛ до и после перевода на ФК БДП/ГБ/ФОРМ

При оценке уровня офисного АД на фоне ФК (АМЛ/ИНД) и тройной ФК (БДП/ГБ/ФОРМ) ( $n = 26$ ) выявлено достижение целевых значений САД ( $< 140$  мм рт. ст.) у 88,5 % ( $n = 23$ ) пациентов, ДАД у 84,6 % ( $n = 22$ ), что наблюдалось несколько чаще, чем при терапии только ФК (АМЛ/ИНД) и СК бронхолитической терапии, но статистическая значимость при сравнении подгрупп не достигнута. Выявлено значимое снижение медианы САД и ДАД, при этом медиана САД составила 132 [127; 136] мм рт. ст. ( $p = 0,003$ ), ДАД – 86 [83; 89] мм рт. ст. ( $p = 0,016$ ). Пульсовое АД у всех пациентов (100%) достигало целевых значений ( $< 60$  мм рт. ст.), медиана ПД составила 50 [48; 54] мм рт. ст. ( $p = 0,427$ ).

После перевода пациентов на ФК БДП/ГБ/ФОРМ при офисном измерении медиана ЧСС составила 84 [78; 89] и значимо не отличалась от подгруппы

АМЛ/ИНД ( $p = 0,361$ ). Однако по данным СМАД отмечено статистически значимое уменьшение медианы ночной ЧСС с 79 [76; 83] уд. в мин. до 75 [70; 79] уд. в мин. ( $p < 0,010$ ). Изменение гемодинамических показателей после перевода пациентов на ФК БДП/ГБ/ФОРМ представлены в Таблице 3.28.

Таблица 3.28 – Показатели суточного мониторингирования АД в группе АГ и ХОБЛ с частыми обострениями до и после перевода на ФК БДП/ГБ/ФОРМ

Показатели	АГ + ХОБЛ с частыми обострениями		p
	АМЛ/ИНД + СК (n = 68)	АМЛ/ИНД + БДП/ГБ/ФОРМ (n = 26)	
	Me [Q1; Q3]		
Среднее суточное САД, мм рт. ст.	128 [120; 132]	127 [116; 128]	< 0,001*
Среднее дневное САД, мм рт. ст.	132 [129; 136]	131 [127; 136]	0,427
Среднее ночное САД, мм рт. ст.	122 [117; 128]	117 [112; 121]	< 0,001*
Среднее суточное ДАД, мм рт. ст.	79 [74; 82]	79 [72; 82]	0,497
Среднее дневное ДАД, мм рт. ст.	83 [80; 85]	83 [81; 84]	0,440
Среднее ночное ДАД, мм рт. ст.	73 [68; 76]	71 [66; 75]	< 0,001*
Вариабельность САД днем, мм рт. ст.	15 [13;16]	14 [11; 15]	< 0,001*
Вариабельность САД ночью, мм рт. ст.	15 [13;16]	13 [12; 14]	< 0,001*
Вариабельность ДАД днем, мм рт. ст.	14 [13; 15]	13 [11; 14]	< 0,001*
Вариабельность ДАД ночью, мм рт. ст.	13 [12; 14]	12 [11; 13]	< 0,001*
Скорость утреннего подъема САД, мм рт. ст./ч	11 [9; 12]	11 [9; 11]	0,547
Скорость утреннего подъема ДАД, мм рт. ст./ч	7 [6; 7]	7 [5; 7]	0,270
ЧСС днем, уд. в мин.	82 [76; 86]	81 [75; 86]	0,145
ЧСС ночью, уд. в мин.	79 [76; 83]	75 [70; 79]	0,010*
Примечание: * статистически значимое различие показателей; АГ – артериальная гипертензия; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; АМЛ/ИНД – фиксированная комбинация амлодипин/индапамид; БДП/ГБ/ФОРМ – фиксированная комбинация беклометазона дипропионат/гликопиррония бромид/формотерола фумарат; Me [Q1; Q3] – медиана [первый квартиль; третий квартиль].			



В результате добавления к терапии АМЛ/ИНД фиксированной комбинации БДП/ГБ/ФОРМ у пациентов с АГ и частыми обострениями ХОБЛ было выявлено статистически значимое снижение среднего суточного САД, среднего ночного САД, среднего ночного ДАД, а также вариабельности САД и ДАД ( $p < 0,001$ ).

При анализе суточного профиля АД на фоне терапии ФК АМЛ/ИНД и БДП/ГБ/ФОРМ отмечено статистически значимое увеличение доли пациентов с физиологическим вариантом СПАД «dipper»: до перевода на ФК – 35,3 % ( $n = 24$ ), после перевода – 61,5 % ( $n = 16$ ) ( $p = 0,015$ ). Зафиксировано уменьшение частоты варианта «non-dipper»: до перевода на ФК – 51,5 % ( $n = 35$ ), после – 34,6 % ( $n = 9$ ) ( $p = 0,021$ ). Патологический вариант «night-peakers» до перевода регистрировался у 13,2 % ( $n = 9$ ) пациентов, после перевода – у 3,9 % ( $n = 1$ ;  $p = 0,004$ ).

Оценка выраженности симптомов ХОБЛ по опроснику САТ через 3 месяца терапии показала снижение медианы с 17 [14; 19,75] до 14 [10; 16] баллов, что соответствовало умеренному влиянию заболевания на КЖ пациентов ( $p < 0,001$ ). Тяжесть одышки по шкале mMRC на фоне терапии ФК БДП/ГБ/ФОРМ составила 2 [1; 3] балла и также была значимо ниже, чем до перевода пациентов на тройную ФК ( $p < 0,001$ ). Данные результатов, полученных по опросникам САТ и mMRC представлены в Таблице 3.29.

Таблица 3.29 – Симптомы, толерантность к физической нагрузке в исследуемых группах до и после перевода ФК БДП/ГБ/ФОРМ

Показатели	АГ + ХОБЛ с частыми обострениями		p
	АМЛ/ИНД + СК (n = 98)	АМЛ/ИНД + БДП/ГБ/ФОРМ (n = 26)	
	Me [Q1; Q3]		
САТ, баллы	17 [14; 19,75]	14 [10; 16]	< 0,001*
mMRC, баллы	2 [2; 4]	2 [1; 3]	< 0,001*
Примечание: * статистически значимое различие показателей; АГ – артериальная гипертензия; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; САТ (COPD assessment test) – оценочный тест ХОБЛ; mMRC (Modified Medical Research Council) – шкала оценки одышки при ХОБЛ; Me [Q1; Q3] – медиана [первый квартиль; третий квартиль].			

По результатам спирометрии после перевода пациентов на ФК БДП/ГБ/ФОРМ выявлено достоверное увеличение ОФВ<sub>1</sub>, что свидетельствует о снижении бронхиальной обструкции (Таблица 3.30).

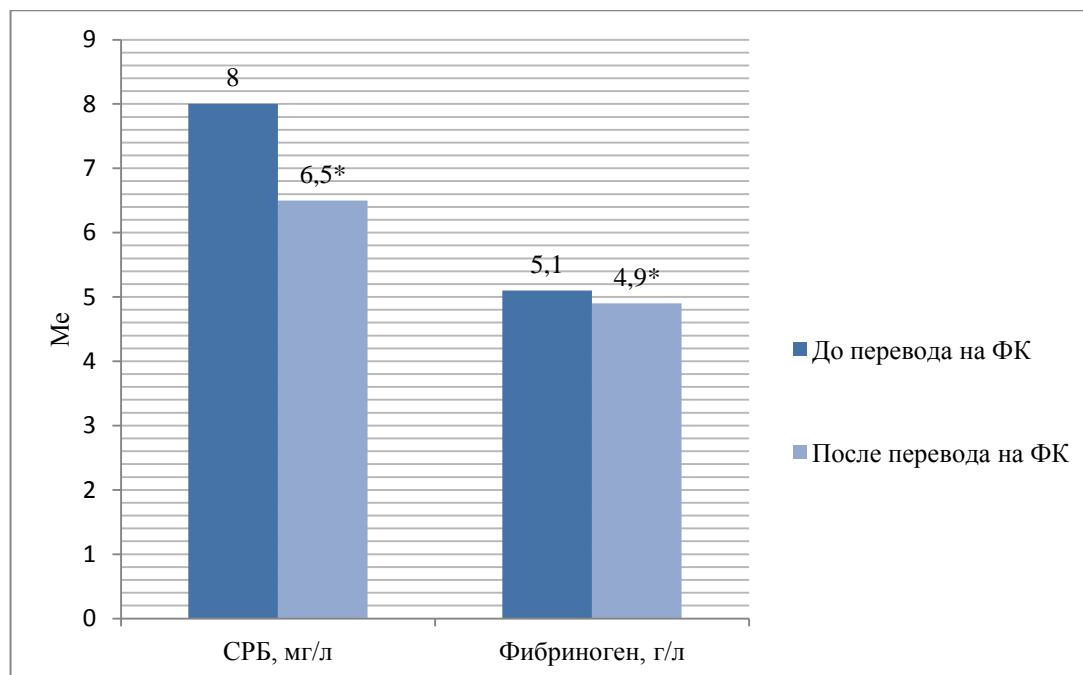
При контрольном проведении бодиплетизмографии выявлено статистически значимое уменьшение медианы ООЛ, ООЛ/ОЕЛ – показателей, характеризующих легочную гиперинфляцию (Таблица 3.30).

Таблица 3.30 – Вентиляционная функция легких в исследуемых группах до и после перевода на ФК БДП/ГБ/ФОРМ

Показатели	АГ + ХОБЛ с частыми обострениями		p
	АМЛ/ИНД + СК (n = 98)	АМЛ/ИНД + БДП/ГБ/ФОРМ (n = 26)	
	Me [Q1; Q3]		
ОФВ1, %	63 [60; 66]	68 [64; 71]	< 0,001*
ФОЕ, %	138,1 [136,2; 139,8]	137,2 [135,4; 138,9]	0,316
ООЛ, %	175,4 [173,5; 177,6]	171,5 [169,0; 173,5]	< 0,001*
ОЕЛ, %	133,5 [131,7; 134,9]	133,0 [130,6; 135,1]	0,445
ООЛ/ОЕЛ, %	48,3 [47,1; 49,5]	46,3 [44,2; 47,8]	< 0,001*
Примечание: * статистически значимое различие показателей; АГ – артериальная гипертензия; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; АМЛ/ИНД – фиксированная комбинация амлодипин/индапамид; БДП/ГБ/ФОРМ – фиксированная комбинация беклометазона дипропионат/гликопиррония бромид/формотерола фумарат; ОФВ <sub>1</sub> – объём форсированного выдоха за первую секунду; ФОЕ – функциональная остаточная ёмкость легких; ООЛ – остаточный объём лёгких; ОЕЛ – общая ёмкость лёгких; Me [Q1; Q3] – медиана [первый квартиль; третий квартиль].			

По результатам пульсоксиметрии после перевода на ФК БДП/ГБ/ФОРМ у пациентов с АГ и частыми обострениями ХОБЛ отмечено увеличение медианы SpO<sub>2</sub> – 94 [93; 95] % против 92 [91; 93] % до перевода на ФК (p < 0,001).

В результате терапии ФК БДП/ГБ/ФОРМ выявлено статистически значимое снижение показателей маркеров воспаления – СРБ (p < 0,003) и фибриногена (p < 0,040) (Рисунок 3.18).



Примечание: \* статистически значимое различие показателей в сравнении с исходными; ФК – фиксированная комбинация беклометазона дипропионат/гликопиррония бромид/формотерола fumarat.

Рисунок 3.18 – Динамика СРБ и фибриногена у пациентов с АГ и частыми обострениями ХОБЛ до и после перевода на ФК

Таким образом, на фоне приема ФК АМЛ/ИНД и тройной ФК БДП/ГБ/ФОРМ значительно чаще пациенты проявляли высокую приверженность терапии и достигались целевые значения АД. Было определено статистически значимое улучшение суточного профиля АД (снижение числа патологических типов «non-dippers», «night-peakers», увеличение доли «dippers»), снижение вариабельности АД, ЧСС в период ночного сна, уменьшение легочной гиперинфляции (достоверное снижение ООЛ, ООЛ/ОЕЛ), бронхиальной обструкции (прирост ОФВ<sub>1</sub>), увеличение оксигенации периферической крови (SpO<sub>2</sub>), уменьшение концентрации воспалительных маркеров (СРБ, фибриногена), которые определяют тяжесть клинического течения и формируют неблагоприятный фенотип АГ при частых обострениях ХОБЛ.

### **3.6 Персонифицированный алгоритм формирования групп риска неблагоприятного фенотипа артериальной гипертензии при ее сочетании с хронической обструктивной болезнью легких**

#### **3.6.1 Исследование предикторов прогностически неблагоприятного фенотипа артериальной гипертензии при хронической обструктивной болезни легких**

По результатам настоящего исследования обнаружено, что при сочетанном течении артериальной гипертензии и хронической обструктивной болезни легких возможно выделить отдельный фенотип АГ, характеризующийся повышением ЧСС, диастолического АД, легочной гипертензией, неблагоприятным суточным профилем с недостаточным снижением или повышением АД в ночном периоде (non-dippers, night-peakers), высокой суточной вариабельностью АД. Данные изменения являются предикторами раннего поражения органов-мишеней и развития сердечно-сосудистых осложнений.

В рамках настоящего исследования мы поставили цель разработать алгоритм диспансерного наблюдения больных с сочетанным течением АГ и ХОБЛ, который основан на прогнозировании развития у каждого конкретного пациента данного неблагоприятного фенотипа АГ. Методологическая база исследования включала интеграцию современных методов машинного обучения и искусственного интеллекта для анализа клинических данных. Это позволило создать прогностическую модель, способную с высокой степенью точности предсказывать вероятность развития неблагоприятного фенотипа АГ при ее сочетании с ХОБЛ на основе современных диагностических методов.

Путём построения однофакторных моделей логистической регрессии были выявлены отдельные независимые значимые предикторы неблагоприятного фенотипа АГ при ее сочетании с ХОБЛ. Пороговые значения для ковариат определены методами ROC анализа, максимизацией индекса Юдена [193]. Из некоррелируемых ковариат, достигших уровня значимости  $p < 0,3$  в

однофакторных моделях, с помощью комбинации алгоритма обратного шага по функции качества AIC и частичной «ручной» коррекции построена многофакторная модель логистической регрессии (Таблица 3.31).

Таблица 3.31 – Модели логистической регрессии прогностически неблагоприятного фенотипа при АГ при ХОБЛ

Ковариаты	Однофакторные модели		Многофакторная модель	
	ОШ [95 % ДИ]	р	ОШ [95 % ДИ]	р
ООЛ/ОЕЛ, % более 45,8	151,85 [55,32; 509,62]	< 0,001*	743,53 [146,66; 7 055,45]	< 0,001*
ОФВ1, % менее 67,5	22,41 [11,04; 48,35]	< 0,001*	—	—
SpO <sub>2</sub> , % менее 94,5	490,67 [127,6; 3310,95]	< 0,001*	—	—
ТГ, ммоль/л более 2,38	26,79 [11,85; 69,51]	< 0,001*	—	—
ТАРСЕ, мм менее 21,95	13,19 [6,36; 29,86]	< 0,001*	—	—
СРБ, мг/л более 6,65	13,74 [6,49; 32,1]	< 0,001*	—	—
Мочевая кислота, мкмоль/л более 352,05	8,52 [3,79; 21,92]	< 0,001*	—	—
ЛПНП, ммоль/л более 3,17	3,54 [1,96; 6,56]	< 0,001*	—	—
Фибриноген, г/л более 5,55	3,97 [1,91; 8,77]	< 0,001*	17,27 [3,73; 101,53]	0,001*
ОХС, ммоль/л более 5,95	2,42 [1,37; 4,32]	0,003*	—	—
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup> более 108,5	3,51 [1,55; 8,75]	0,004*	13,27 [2,13; 128,3]	0,010*

Продолжение Таблицы 3.31

Ковариаты	Однофакторные модели		Многофакторная модель	
	ОШ [95 % ДИ]	Р	ОШ [95 % ДИ]	Р
РАС, % менее 51,5	2,25 [1,28; 4,01]	0,005*	—	—
Возраст, лет менее 56,5	2,53 [1,32; 5]	0,006*	9,27 [1,72; 77,7]	0,017*
Калий, ммоль/л более 4,95	12,64 [2,39; 233,45]	0,016*	82,12 [5,28; 3 024,67]	0,004*

Построением многофакторной модели логистической регрессии определились следующие мультипликативные значимые предикторы: ООЛ/ОЕЛ ( $p < 0,001$ ), ООЛ/ОЕЛ более 45,8 ассоциирован с повышением шансов неблагоприятного течения АГ при ХОБЛ в 743,53 [146,66; 7 055,45] раза; фибриноген ( $p < 0,001$ ), фибриноген более 5,55 г/л ассоциирован с повышением шансов неблагоприятного течения АГ при ХОБЛ в 17,27 [3,73; 101,53] раза; ИММЛЖ ( $p = 0,010$ ), ИММЛЖ более 108,5 г/м<sup>2</sup> более 108,5 ассоциирован с повышением шансов неблагоприятного течения АГ при ХОБЛ в 13,27 [2,13; 128,3] раза; возраст ( $p = 0,017$ ), возраст менее 56,5 года ассоциирован с повышением шансов неблагоприятного течения АГ при ХОБЛ в 9,27 [1,72; 77,7] раза; калий ( $p = 0,004$ ), калий более 4,95 ммоль/л ассоциирован с повышением шансов неблагоприятного течения АГ при ХОБЛ в 82,12 [5,28; 3024,67] раза при прочих равных показателях в многофакторной модели.

Риск неблагоприятного фенотипа для пациента можно просчитать с помощью формулы многофакторной модели:

$$P = 1 - 1 / (1 + \exp(B + A1 \times X1 + A2 \times X2 + A3 \times X3 + A4 \times X4 + A5 \times X5)),$$

где Р – вероятность неблагоприятного фенотипа при АГ при ХОБЛ;

$\exp( )$  – функция экспоненты.

Значения коэффициентов многофакторной модели приведены в Таблице 3.32.

Таблица 3.32 – Коэффициенты и переменные модели многофакторной логистической регрессии неблагоприятного фенотипа при АГ при ХОБЛ

Коэффициенты и переменные	Описание	Допустимые значения переменных в формуле
B	Постоянный свободный коэффициент	-7,619261
A1	Постоянный коэффициент для ООЛ/ОЕЛ	2,259605
X1	Переменная для ООЛ/ОЕЛ	0 – ООЛ/ОЕЛ менее 45,8 % 1 – ООЛ/ОЕЛ более 45,8 %
A2	Постоянный коэффициент для фибриногена	2,848856
X2	Переменная для фибриногена	0 – фибриноген менее 5,55 г/л 1 – фибриноген более 5,55 г/л
A3	Постоянный коэффициент для ИММЛЖ	2,585374
X3	Переменная для ИММЛЖ	0 – ИММЛЖ менее 108,5 г/м <sup>2</sup> 1 – ИММЛЖ более 108,5 г/м <sup>2</sup>
A4	Постоянный коэффициент для возраста	2,227280
X4	Переменная для возраста	0 – возраст более 56,5 года 1 – возраст менее 56,5 года
A5	Постоянный коэффициент для калия	4,408141
X5	Переменная для калия	0 – калий менее 4,95 ммоль/л 1 – калий более 4,95 ммоль/л

Для многофакторной модели с помощью ROC анализа определены наилучшие по сумме показатели чувствительности – 96,9 % и специфичности – 90,1 % (Рисунок 3.19). Уровень значимости теста Hosmer – Lemeshow ( $p = 0,980$ , степени свободы  $df = 8$ , статистика = 2,046) допускает согласованность прогностических частот откалиброванной многофакторной модели с фактическими частотами неблагоприятного фенотипа при АГ и ХОБЛ.

Полученные результаты свидетельствуют о высокой диагностической точности разработанной модели (Таблица 3.33) [168], что делает её эффективным

инструментом для применения в алгоритме диспансерного наблюдения больных с коморбидным течением АГ и ХОБЛ.

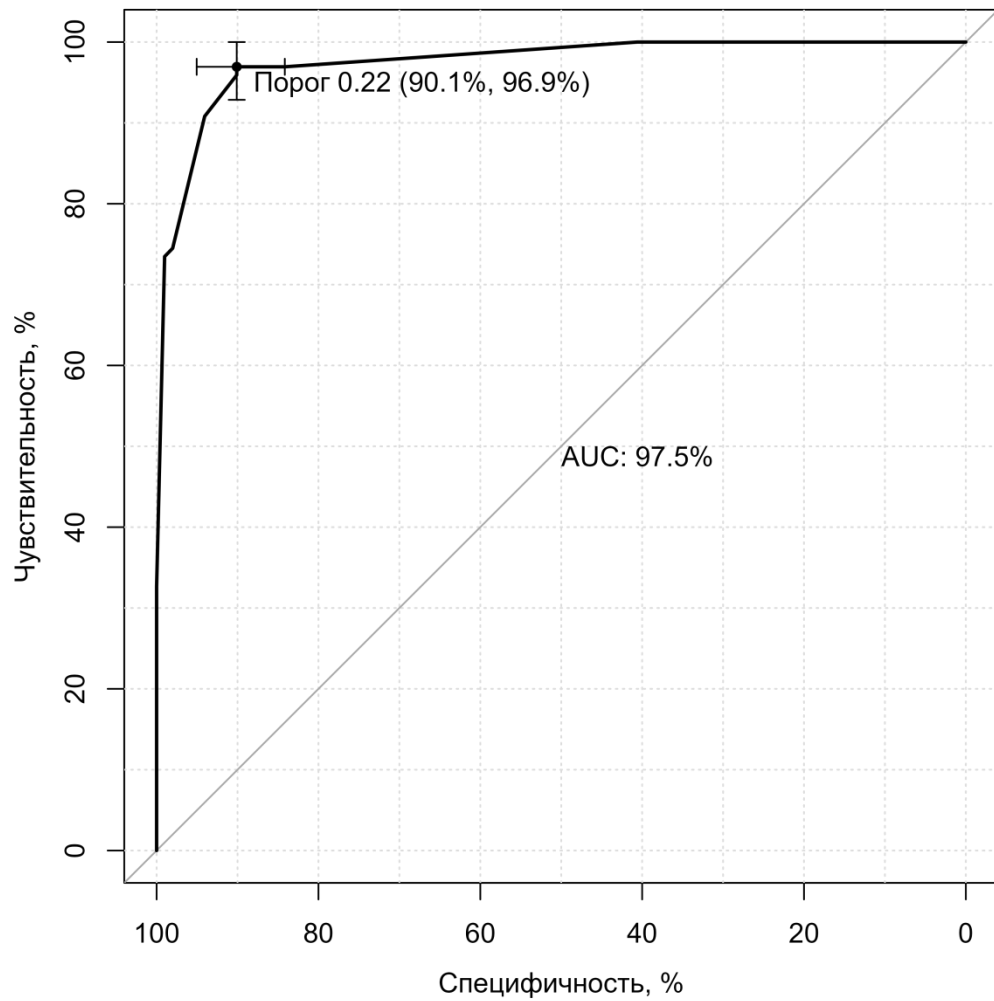


Рисунок 3.19 – ROC-кривая искомой многофакторной модели неблагоприятного фенотипа АГ при ХОБЛ



Таблица 3.33 – Прогностические свойства многофакторной модели неблагоприятного фенотипа АГ при ХОБЛ

Характеристика	Значение [95 %ДИ]
Частота случаев метода	52,8 % [45,6 %; 59,9 %]
Фактическая частота случаев	49,2 % [42,1 %; 56,4 %]
Чувствительность	96,9 % [91,3 %; 99,4 %]
Специфичность	90,1 % [82,5 %; 95,1 %]
Положительная прогностическая ценность	90,5 % [83,2 %; 95,3 %]
Отрицательное прогностическое значение	96,8 % [91 %; 99,3 %]
Положительное отношение правдоподобия	9,8 [5,4; 17,7]
Отрицательное отношение правдоподобия	0 [0; 0,1]
Индекс Юдена	0,9 [0,7; 0,9]
Диагностическая точность	93,5 % [89,1 %; 96,5 %]
Диагностическое отношение шансов	288,2 [76,8; 1080,7]

### 3.6.2 Построение ансамбля деревьев для выявления неблагоприятного фенотипа артериальной гипертензии при хронической обструктивной болезни легких

Интеллектуальные системы на основе ансамблей деревьев решений лежат в основе многих современных сервисов, работающих со сложными неоднородными данными: поисковые системы, рекомендательные системы, системы предсказания, в которых деревья решений используются в качестве решающих функций для ответов на запросы пользователей [139].

Мы использовали алгоритм машинного обучения XGBoost с целью предсказания развития неблагоприятного фенотипа АГ у пациентов с ХОБЛ [190]. Все пациенты с АГ и ХОБЛ ( $n = 199$ ) были разделены на обучающую выборку 70 % и 30 % (60 человек) тестовую. На обучающей выборке методом градиентного бустинга был построен ансамбль деревьев решений, состоящий из 3 деревьев. Параметры модели обучения: максимальный размер ансамбля – 8 деревьев, количество уточняющих итераций – 3, максимальное число итераций

для остановки – 10, регуляризационный параметр гамма – 0,1. В общем виде ансамбль деревьев представляет собой иерархическую схему принятия решений. В промежуточных вершинах («звеньях») проверяются условия, и в зависимости от результатов выбирается путь, который приводит к одной из конечных вершин («листьев») (Рисунок 3.20).

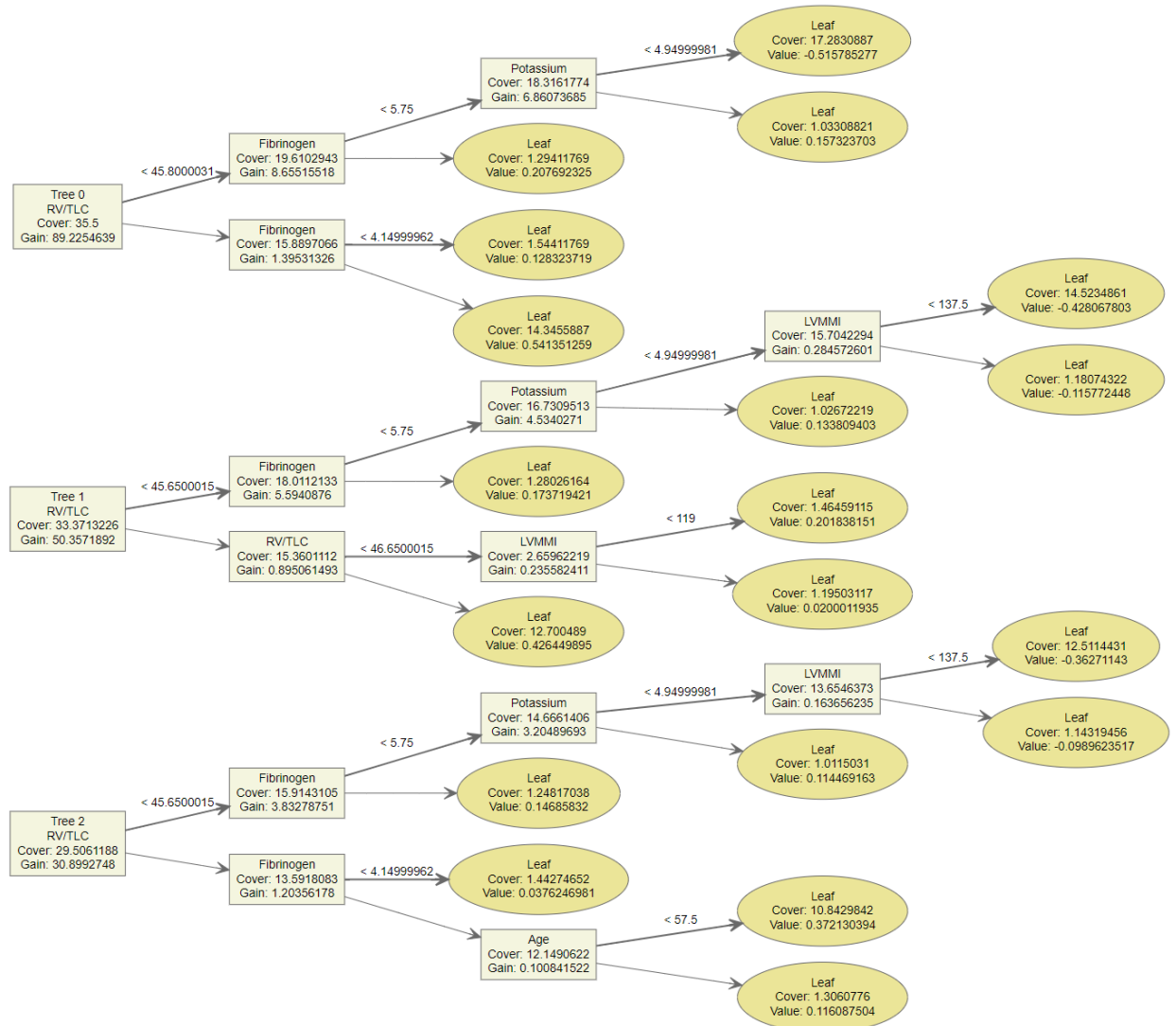
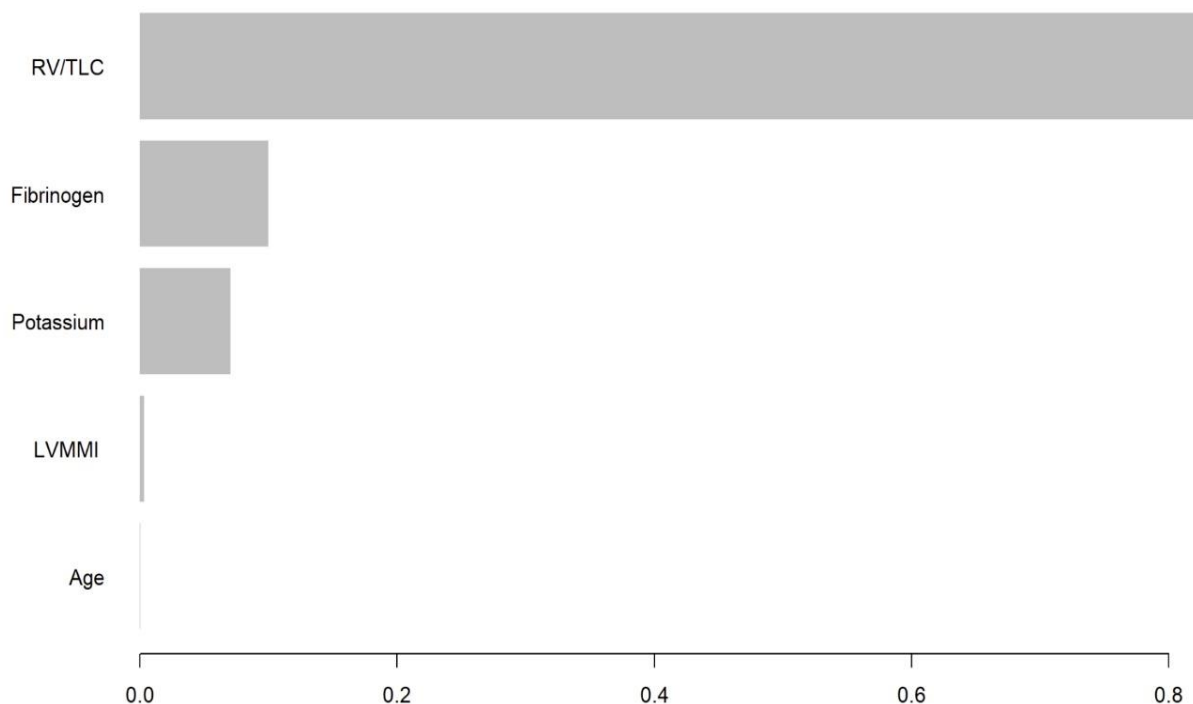


Рисунок 3.20 – Ансамбль деревьев XGBoost модели неблагоприятного фенотипа АГ при ХОБЛ

На построенном ансамбле деревьев определена сила значимости ранее выявленных предикторов неблагоприятного течения АГ при ХОБЛ (Рисунок 3.21, Таблица 3.34).



Примечание: RV/TLC – остаточный объем легких/общая емкость легких; Fibrinogen – фибриноген; Potassium – калий; LVMMI – индекс массы миокарда левого желудочка; age – возраст.

Рисунок 3.21 – Оценка важности предикторов неблагоприятного течения АГ при ХОБЛ

Таблица 3.34 – Матрица важности предикторов неблагоприятного течения АГ при ХОБЛ

Показатель	Важность (Gain)	Покрытие (Cover)	Частота (Frequency)
ООЛ/ОЕЛ (остаточный объем легких/общая емкость легких)	0,8261	0,39	0,25
Фибриноген	0,0997	0,29	0,31
Калий	0,0704	0,17	0,19
ИММЛЖ (индекс массы миокарда левого желудочка)	0,0033	0,11	0,19
Возраст	0,0005	0,04	0,06

Проведена оценка качества модели ансамбля деревьев XGboost неблагоприятного фенотипа АГ при ХОБЛ. Проверка качества сделана на тестовой выборке пациентов. Ошибка классификации составила 3,3%.

Построена ROC-кривая модели XGBoost неблагоприятного фенотипа АГ при ХОБЛ и определены ее прогностические свойства (Рисунок 3.22, Таблица 3.35).

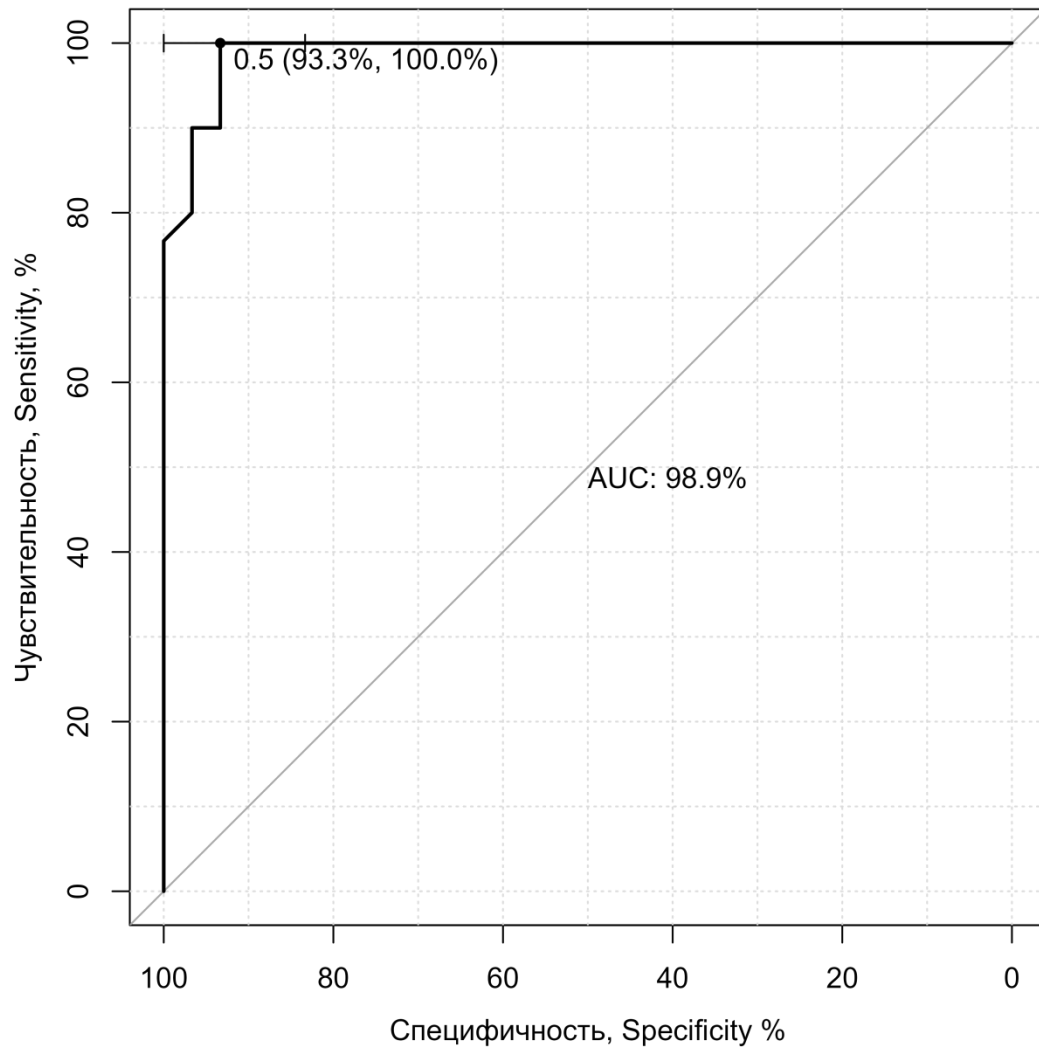


Рисунок 3.22 – ROC-кривая модели XGBoost неблагоприятного фенотипа  
АГ при ХОБЛ

Таблица 3.35 – Прогностические свойства модели XGBoost неблагоприятного  
фенотипа АГ при ХОБЛ

Характеристика	Значение [95 % ДИ]
Частота случаев метода	53,3 % [40 %; 66,3 %]
Фактическая частота случаев	50 % [36,8 %; 63,2 %]
Чувствительность	100 % [88,4 %; 100 %]
Специфичность	93,3 % [77,9 %; 99,2 %]
Положительная прогностическая ценность	93,8 % [79,2 %; 99,2 %]
Отрицательное прогностическое значение	100 % [87,7 %; 100 %]

Характеристика	Значение [95 % ДИ]
Положительное отношение правдоподобия	15 [3,9; 57,2]
Отрицательное отношение правдоподобия	0 [0; –]
Индекс Юдена	0,9 [0,7; 1]
Диагностическая точность	96,7 % [88,5 %; 99,6 %]
Диагностическое отношение шансов	—
Примечание: символом «—» обозначены неопределенные значения из-за отсутствия пациентов с ложноотрицательным прогнозом	

### 3.6.3 Сравнение модели многофакторной логистической регрессии и ансамбля деревьев XGboost

Проведено сравнение модели многофакторной логистической регрессии и ансамбля деревьев XGboost на тестовой выборке 60 человек (Рисунок 3.23, Таблица 3.36).

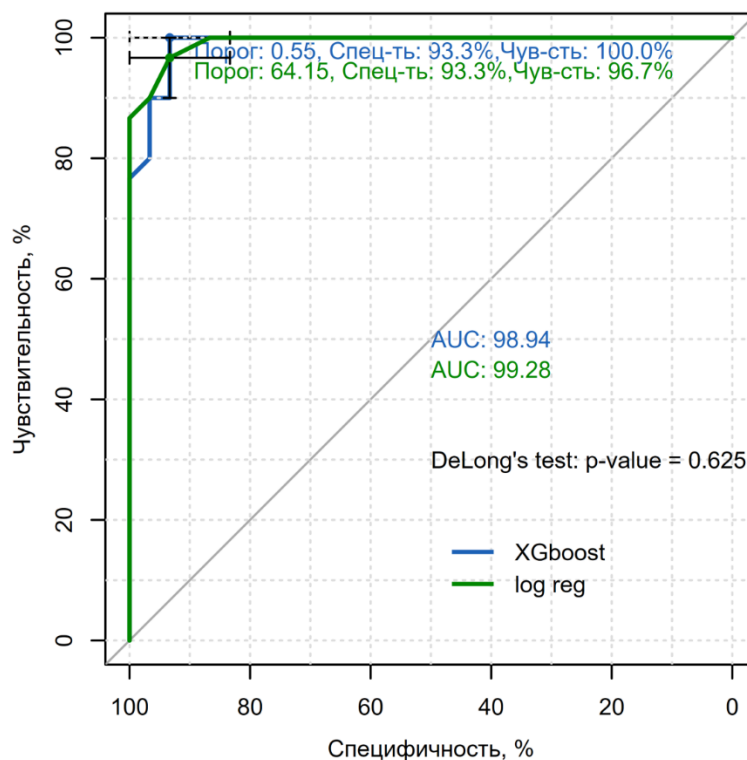


Рисунок 3.23 – ROC-кривые многофакторной модели логистической регрессии и модели XGBoost

Таблица 3.36 – Статистическое сравнение основных метрик качества моделей XGboost и модели многофакторной логистической регрессии неблагоприятного фенотипа АГ при ХОБЛ

Метрика качества	XGboost	Логистическая регрессия	Сравнение, p
Частота случаев метода	0,53 [0,40; 0,66]	0,52 [0,38; 0,65]	> 0,999
Фактическая частота случаев	0,50 [0,37; 0,63]	0,50 [0,37; 0,63]	—
Чувствительность	1,00 [0,88; 1,00]	0,97 [0,83; 1,00]	0,317
Специфичность	0,93 [0,78; 0,99]	0,93 [0,78; 0,99]	> 0,999
Индекс Юдена	0,9 [0,7; 1]	0,9 [0,6; 1]	0,625
Диагностическая точность	96,7 % [88,5 %; 99,6 %]	95 % [86,1 %; 99 %]	> 0,999

Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии статистически значимых различий и высокой диагностической точности как модели логистической регрессии, так и модели XGboost, что делает возможным использование обеих моделей в алгоритме диспансерного наблюдения больных с коморбидным течением АГ и ХОБЛ.

### **3.7 Алгоритм диспансерного наблюдения коморбидного больного артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких с частыми обострениями**

Диспансерное наблюдение (ДН) представляет собой динамическое наблюдение за состоянием здоровья лиц, страдающих хроническими заболеваниями, функциональными расстройствами, иными состояниями, в целях своевременного выявления, предупреждения осложнений, обострений заболеваний, иных патологических состояний, их профилактики и осуществления медицинской реабилитации указанных лиц. Порядок проведения ДН за взрослыми утвержден приказом Минздрава России от 15.03.2022 № 168н (в ред. Приказа Минздрава РФ от 28.02.2024 № 91н) [52].

Пациенты с сочетанным течением АГ и ХОБЛ имеют более высокий риск смерти, поэтому подлежат ДН пожизненно и являются приоритетной группой коморбидных пациентов, в соответствии с критериями приоритизации. В таком случае, когда пациент имеет несколько хронических заболеваний, перечень контролируемых показателей состояния здоровья в рамках ДН включает все параметры, соответствующие каждому заболеванию в отдельности [37] (Таблица 3.37).

Таблица 3.37 – Периодичность диспансерного наблюдения и контролируемые показатели за состоянием пациентов с АГ и ХОБЛ

Заболевание, при котором устанавливается ДН	Минимальная периодичность диспансерных приемов	Контролируемые показатели состояния здоровья в рамках проведения ДН	Примечания
АГ	В соответствии с клиническими рекомендациями, но не реже 1 раза в год	<ul style="list-style-type: none"> <li>– вес (ИМТ), окружность талии, статус курения;</li> <li>– АД, ЧСС;</li> <li>– СКФ (не реже 1 раза в год);</li> <li>– ХС ЛНП (не реже 1 раза в год);</li> <li>– альбуминурия в разовой порции мочи (не реже 1 раза в год);</li> <li>– ЭКГ (не реже 1 раза в год);</li> <li>– ЭхоКГ (не реже 1 раза в год).</li> </ul>	ДН врачом-терапевтом осуществляется при АГ 2-3 степени, за исключением резистентных форм; Прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога по медицинским показаниям



Продолжение Таблицы 3.37

Заболевание, при котором устанавливается ДН	Минимальная периодичность диспансерных приемов	Контролируемые показатели состояния здоровья в рамках проведения ДН	Примечания
ХОБЛ	Не реже 2 раз в год	<ul style="list-style-type: none"> <li>– частота обострений;</li> <li>– функциональное тестирование легких;</li> <li>– сатурация кислорода в крови.</li> </ul>	Прием (осмотр, консультация) врача-пульмонолога (по медицинским показаниям)
Примечание: ДН – диспансерное наблюдение; АГ – артериальная гипертензия; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ИМТ – индекс массы тела; АД – артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ЭКГ – электрокардиография; ЭхоКГ – эхокардиография.			

Однако данный алгоритм ДН не учитывает клинико-функциональные особенности АГ при ее коморбидности с частыми обострениями ХОБЛ (гемодинамические, метаболические, психоэмоциональные), не регламентирует метод оценки приверженности терапии, функционального тестирования легких. В связи с выявленными по результатам настоящего исследования фенотипическими особенностями АГ при частых обострениях ХОБЛ, представляется актуальным оптимизировать существующий алгоритм ДН [52], проводя в его рамках дополнительно:

1) определение легочных объемов методом бодиплетизмографии (ООЛ, ОЕЛ, ООЛ/ОЕЛ), уровня фибриногена и калия плазмы крови с последующей стратификацией риска неблагоприятного фенотипа АГ с помощью разработанной и валидированной персонифицированной модели;

2) скрининг расстройств тревожно-депрессивного спектра с использованием шкал HADS и HRDS; в случае выявления ТДС – назначение консультации клинического психолога;

3) оценку приверженности лечению с помощью опросника MMAS-4;

4) назначение ФК антигипертензивных и бронхолитических препаратов.

Для оценки прогностической способности и клинической применимости данного алгоритма проведено его сравнение с действующим алгоритмом ДН на независимой когорте из 92 пациентов с коморбидным течением АГ и ХОБЛ с частыми обострениями. Пациенты были активно вызваны на диспансерный прием к врачу-терапевту, где 46 пациентам проводилось ДН по действующему алгоритму [52], другим 46 пациентам – по оптимизированному алгоритму ДН. Всем пациентам на первичном приеме для оценки достижения целевых значений АД было проведено СМАД, а также тестирование по шкале SF-36 для определения КЖ (Таблица 3.38).

Таблица 3.38 – Результаты СМАД и КЖ пациентов, дополнительно включенных в проспективный этап исследования

Показатели	Действующий алгоритм ДН (n = 46)	Оптимизированный алгоритм ДН (n = 46)	p
	Me [Q1; Q3]		
СМАД			
Среднее суточное САД, мм рт. ст.	143 [134,25; 149]	144 [137,25; 150]	0,271
Среднее суточное ДАД, мм рт. ст.	89 [83,25; 94,75]	88 [85; 91]	0,521
Среднее дневное САД, мм рт. ст.	146 [135,25; 151,75]	147 [140,25; 152,75]	0,179
Среднее дневное ДАД, мм рт. ст.	92,5 [88; 98]	93 [87,25; 95,75]	0,224
Среднее ночное САД, мм рт. ст.	140 [127,25;149,75]	140 [135,25; 146]	0,612
Среднее ночное ДАД, мм рт. ст.	88 [81,25; 89]	87 [83; 91]	0,222
КЖ			
PF, балл	54 [50; 58]	57 [51; 60]	0,186
RP, балл	43 [35,25; 47]	44 [35,25; 47,75]	0,839
BP, балл	72 [67,25; 75]	71 [67,25; 74,75]	0,733
GH, балл	48 [42,25; 52]	48 [42,25; 52,75]	0,876
VT, балл	52 [49; 56]	52 [49; 56]	0,972
SF, балл	70 [68; 72,75]	71 [68; 72]	0,689
RE, балл	43 [40,25; 45]	44 [40; 46]	0,689

Продолжение Таблицы 3.38

Показатели	Действующий алгоритм ДН (n = 46)	Оптимизированный алгоритм ДН (n = 46)	p
	Me [Q1; Q3]		
КЖ			
МН, балл	49 [45,25; 52]	48 [45; 51]	0,350
РН, балл	55 [50,25; 59]	55 [51,25; 57,75]	0,731
МеН, балл	53 [49,25; 56]	54 [50,25; 56,75]	0,387
Примечание: ДН – диспансерное наблюдение; Me [Q1; Q3] – медиана [первый квартиль; третий квартиль]; СМАД – суточное мониторирование артериального давления; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; КЖ – качество жизни по данным опросника SF – 36; PF – физическое функционирование; RP – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; BP – интенсивность боли; GH – общее состояние здоровья; VT – жизненная активность; SF – социальное функционирование; RE – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; МН – психическое здоровье; РН – физический компонент здоровья (агрегированный показатель); МеН – психологический компонент здоровья (агрегированный показатель).			

В соответствии с данными, представленными в таблице 3.38, группы были сопоставимы по степени тяжести АГ и КЖ.

Через 3 месяца после проведения ДН в обеих группах повторно оценено достижение целевых значений АД по результатам СМАД и КЖ (Таблица 3.39).

Таблица 3.39 – Сравнение действующего и оптимизированного алгоритма ДН

Показатели	Действующий алгоритм ДН (n = 46)	Оптимизированный алгоритм ДН (n = 46)	p
	Me [Q1; Q3]		
СМАД			
Среднее суточное САД, мм рт. ст.	133 [126,25; 135,75]	127 [121,25; 130,75]	< 0,001*
Среднее суточное ДАД, мм рт. ст.	79 [75,25; 81,75]	77 [73,25; 79,75]	0,010*
Среднее дневное САД, мм рт. ст.	134 [128,25; 136,75]	130 [125; 132,75]	< 0,001*
Среднее дневное ДАД, мм рт. ст.	85 [81,25; 87]	83 [80; 85]	0,007*
Среднее ночное САД, мм рт. ст.	124 [117; 128,75]	119 [114; 122,75]	0,003*
Среднее ночное ДАД, мм рт. ст.	73 [67,25; 75]	72 [67; 76]	0,185
КЖ			
PF, балл	58 [54; 61]	60 [57; 64]	0,005*
RP, балл	45 [39,25; 49]	51 [49; 56,75]	< 0,001*
BP, балл	71 [67; 75,75]	71 [67,25; 76,75]	0,479
GH, балл	49 [48,25; 53]	52 [49,25; 55,75]	0,052
VT, балл	53 [49,25; 57]	56 [50; 60,75]	0,122
SF, балл	71 [67; 74]	72 [67,25; 76]	0,372
RE, балл	56 [53; 60,75]	59 [56; 62,75]	0,008*
MH, балл	54 [51,25; 58]	58 [54,25; 62]	0,001*
PH, балл	56 [52,5; 60]	58 [53,5; 62]	0,005*
MeH, балл	54 [51; 57]	57 [53; 61]	0,012*
Примечание: ДН – диспансерное наблюдение; Me [Q1; Q3] – медиана [первый квартиль; третий квартиль]; СМАД – суточное мониторирование артериального давления; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; КЖ – качество жизни по данным опросника SF – 36; PF – физическое функционирование; RP – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; BP – интенсивность боли; GH – общее состояние здоровья; VT – жизненная активность; SF – социальное функционирование; RE – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; MH – психическое здоровье; PH – физический компонент здоровья (агрегированный показатель); MeH – психологический компонент здоровья (агрегированный показатель).			

Через 3 месяца наблюдения в группе ведения пациентов по оптимизированному алгоритму ДН отмечено более выраженное снижение медиан средних суточных, дневных показателей САД и ДАД; а также среднего ночного САД в сравнении с группой действующего алгоритма ДН ( $p < 0,05$ ). Кроме того, в группе оптимизированного алгоритма ДН значительно чаще достигались целевые значения САД – 91,3 % ( $n = 42$ ) против 78,3 % ( $n = 36$ ) группы действующего алгоритма ДН ( $p = 0,006$ ), а также ДАД – 86,9 % ( $n = 40$ ) против 71,7 % ( $n = 33$ ), соответственно ( $p = 0,024$ ).

Составляющие КЖ у пациентов группы оптимизированного алгоритма ДН стали значимо выше ( $p < 0,05$ ), в сравнении группой действующего алгоритма ДН, что говорит об улучшении клинического и психоэмоционального состояния. Статистически значимые различия установлены по следующим составляющим КЖ: физическое функционирование (PF); ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP); ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE); психическое здоровье (MH); физический и психологический компоненты здоровья (PH и MeH).

Таким образом, оптимизированный алгоритм ДН позволяет статистически значимо чаще достигать целевых уровней АД, а также улучшать КЖ пациентов с АГ и частыми обострениями ХОБЛ за счет следующих преимуществ перед действующим алгоритмом ДН:

- использование модели прогнозирования неблагоприятного фенотипа АГ позволяет своевременно идентифицировать пациентов высокого риска, которым показано расширенное обследование (включая СМАД, бодиплетизмографию, оценку липидного профиля, мочевой кислоты, воспалительных маркеров) и совершить переход от реактивной тактики ведения пациента к проактивной;
- возможность раннего выявления пациентов с ТДС, их психологического консультирования и проведения когнитивно-поведенческой терапии;

- использование валидизированного опросника MMAS-4 позволяет точно выявлять пациентов с низкой и недостаточной приверженностью к терапии и проводить мероприятия по ее повышению (мотивационная беседа, повторное обучение правильному приему ЛС и использованию ингаляторов, составление печатной памятки с указанием всех рекомендованных к приему ЛС);
- назначение ФК ЛС сокращает риск пропуска препарата, позволяет обеспечивать его постоянную концентрацию в крови, обеспечивает фармакодинамическую синергию при меньших дозах и снижает количество потенциальных побочных эффектов.

### Клинический случай

Пациент И., мужчина, 54 года, имеющий в анамнезе АГ и частые обострения ХОБЛ, приглашен на диспансерный прием к участковому терапевту ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2». При активном расспросе пациент предъявлял жалобы на повышение АД до 160/90 мм рт. ст.; частый кашель с отделением слизистой мокроты, усиливающийся в ночное время и нарушающий сон; одышку при умеренной физической нагрузке; постоянное чувство усталости.

В анамнезе: диагноз АГ установлен 7 лет назад, ХОБЛ – 6 лет назад, частые обострения ХОБЛ наблюдаются в течение 2 лет. За последний год отмечено 2 нетяжелых обострения ХОБЛ, не потребовавших госпитализации. Является курильщиком с 30-летним стажем, отказ от курения в течение 1 года. Получает антигипертензивную терапию: т. Телмисартан 40 мг 2 раза в сутки, т. Гидрохлортиазид 12,5 мг 1 раз в сутки утром. При повышении АД принимает т. Моксонидин 0,3 мг. Получает бронхолитическую терапию: капс. Формотерол + Будесонид 4,5/160 мкг по 2 дозы 2 раза в сутки, капс. Тиотропия бромид 18 мкг 1 капсула утром ингаляционно. При приступе удушья – аэр. Ипратропия бромид + фенотерол 20 + 50 мкг 1-2 дозы по потребности.

Аллергологический анамнез не отягощен. Вакцинирован от гриппа 2 месяца назад. Работает водителем. В анамнезе ГЛЖ.

При объективном осмотре: состояние удовлетворительное. Рост – 182 см,

вес – 80 кг, ИМТ – 24,15 кг/м<sup>2</sup>, окружность талии – 81 см. Кожные покровы обычного цвета. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС – 80 уд. в мин. АД – 165/95 мм рт. ст., что соответствует артериальной гипертонии 2-й степени согласно Клиническим рекомендациям по артериальной гипертонии (Минздрав России, 2024). Пульсовое АД – 60 мм рт. ст. В легких дыхание везикулярное, ослаблено, проводится во все отделы, единичные сухие хрипы в средних и нижних отделах легких. ЧДД – 18 уд. в мин. Сатурация – 93 %. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Стул регулярный, оформленный. Мочеиспускание безболезненное, свободное. Периферических отеков нет.

Проведена оценка выраженности клинических симптомов ХОБЛ в соответствии с Клиническими рекомендациями «Хроническая обструктивная болезнь лёгких», утверждёнными Ассоциацией медицинских обществ по качеству и Министерством здравоохранения Российской Федерации (редакция 2023 г.): по шкале САТ – 11 баллов (умеренное влияние ХОБЛ на КЖ пациента), по шкале mMRC – 2 балла (одышка при быстрой ходьбе или подъёме по лестнице на второй этаж).

Согласно приказу Минздрава России от 15.03.2022 № 168н «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми» выполнены следующие исследования:

Лабораторные исследования:

СКФ – 68 мл/мин/1,73 м, ХС ЛПНП – 3,8 ммоль/л; альбуминурия в разовой порции мочи – 20 мг/мл.

Инструментальные исследования:

*ЭКГ*: выявлены признаки гипертрофии левого желудочка.

*ЭхоКГ*: ИММЛЖ – 119 г/м<sup>2</sup>; ГЛЖ; Глобальная сократимость левого желудочка сохранена (фракция выброса – 62 %); Диастолическая функция левого желудочка нарушена по типу I; Фракция площади сокращения (FAC) – 49 %; Трикуспидальная аннулярная плоскостная систолическая экскурсия (TAPSE) – 19,6 мм; Среднее давление в легочной артерии – 32 мм рт. ст.

*Спирография с бронходилатационным тестом*: объём форсированного

выдоха за 1 секунду (ОФВ1) – 55 % от должного; проба с ипратропиумом бромидом (2 дозы, 400 мкг) – отрицательная (прирост ОФВ1 составил + 4 %, или + 110 мл).

Дополнительное обследование:

1) определение уровня фибриногена – 5,8 г/л; калия – 4,9 ммоль/л; мочевая кислота – 432 ммоль/л, ОХС – 5,8 ммоль/л, ХС ЛВП – 1,2 ммоль/л, ТГ – 1,7 ммоль/л, СРБ – 6,0 ммоль/л.

2) оценка психосоматического статуса: по шкале HADS – тревога 8 баллов (субклиническая тревога), депрессия 11 баллов (клинически выраженная депрессия); по шкале HRDS – 14 баллов (депрессивное расстройство средней степени тяжести);

3) оценка приверженности к терапии по опроснику MMAS-4: 2 балла (низкая);

4) бодиплетизмография: ОФВ1 – 57 %, ФОЕ – 136 %, ООЛ – 172 %, ОЕЛ – 132 %, ООЛ/ОЕЛ – 48 % (среднетяжелая обструкция, легочная гиперинфляция).

5) СМАД: суточный профиль АД гипертензивного типа, смешанная (систолю-диастолическая) АГ в течение всех суток исследования. Преимущественный тип ночной реакции патологический, с недостаточной степенью ночного снижения САД и ДАД (9% – non-dippers). Повышение вариабельности дневного и ночного САД (17 мм рт. ст.; 16 мм рт. ст.) и ДАД (15 мм рт. ст.; 13 мм рт. ст.). Утренняя динамика АД патологическая – увеличение скорости утреннего подъема САД (14 мм рт. ст./ч) и ДАД (9 мм рт. ст./ч).

С помощью модели XGBoost у данного пациента выявлен неблагоприятный фенотип АГ, включающий повышение суточной вариабельности АД, ускоренный утренний подъем АД, патологический суточный профиль АД, гипертрофию левого желудочка, снижение TAPSE, повышение среднего давления в лёгочной артерии, повышение концентрации мочевой кислоты, маркеров системного воспаления (СРБ, фибриногена), атерогенный липидный спектр (увеличение ОХС



и ХС ЛНП), субклинически выраженную тревогу, клинически выраженную депрессию и низкую приверженность к терапии.

Диагноз сформулирован в соответствии с клиническими рекомендациями по АГ (Минздрав России, 2024) и клиническими рекомендациями по ХОБЛ (Минздрав России, 2023):

Гипертоническая болезнь II стадии. Целевой уровень АД не достигнут. Риск 3 (высокий). Дислипидемия. ГЛЖ. ХОБЛ, среднетяжелое течение (GOLD II), выраженная клиническая симптоматика (CAT, mMRC) частые обострения (категория E).

С пациентом проведена комплексная работа по повышению уровня приверженности к лечению, коррекции тревожно-депрессивного состояния и достижению целевых значений АД:

1) мотивационная беседа, предоставляющая объективную информацию об имеющихся заболеваниях, возможных осложнениях и преимуществах соблюдения рекомендованного терапевтического режима;

2) осуществлен перевод пациента на фиксированные комбинации ЛС: антигипертензивную – амлодипин/индапамид 10 + 1,5 мг 1 раз в сутки утром; бронхолитическую – беклометазона дипропионат/гликопиррония бромид/формотерола фумарат 100 + 10 + 6 мкг по 2 дозы 2 раза в сутки. Рекомендован прием статинов (розувастатин 40 мг 1 раз в сутки вечером);

3) проведено обучение правильному приему назначенных таблетированных ЛС и техники использования ингалятора;

4) пациент направлен на консультацию психолога для коррекции выявленного тревожно-депрессивного расстройства, а также формирования с помощью когнитивно-поведенческой терапии устойчивой мотивации к активному участию в процессе лечения.

Через 3 месяца терапии отмечена положительная динамика клинического статуса: достигнут целевой уровень АД (офисное – 130/80 мм рт. ст., среднее по данным домашнего мониторинга – < 128/80 мм рт. ст.), подтвержденный в соответствии с Клиническими рекомендациями по АГ 2024, а также повышение приверженности лечению и КЖ пациента.

## ГЛАВА 4 АНАЛИЗ И ОБОБЩЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ (ОБСУЖДЕНИЕ)

Согласно данным ВОЗ, заболевания ССЗ остаются ведущей причиной смертности в мире, на их долю приходится около 32 % всех случаев смерти – это почти 17,9 млн человек ежегодно [185, 187]. В структуре ССЗ АГ выступает ключевым модифицируемым фактором риска, лежащим в основе развития ишемической болезни сердца, инсультов, хронической сердечной недостаточности и других жизнеугрожающих осложнений [4, 5, 6, 15, 33, 76, 153, 183]. По современным оценкам, АГ диагностируется более чем у 1,3 млрд взрослых в глобальном масштабе, причём значительная часть пациентов остаётся либо недиагностированной, либо получает неадекватную терапию [8, 55, 189]. Несмотря на наличие эффективных и доступных гипотензивных средств, контроль АД остаётся неудовлетворительным у 40–60 % пациентов даже в странах с развитой системой здравоохранения [23, 74]. Особую проблему представляет коморбидность АГ с другими хроническими неинфекционными заболеваниями, в частности с ХОБЛ. Взаимное усугубление патогенетических механизмов – включая системное воспаление, оксидативный стресс, эндотелиальную дисфункцию и вегетативный дисбаланс – приводит к формированию неблагоприятного клинического фенотипа, характеризующегося резистентностью к терапии, высокой вариабельностью артериального давления, нарушением суточного ритма и ускоренным поражением органов-мишеней [45, 46, 82, 88, 110, 130, 167]. Таким образом, АГ не только сохраняет статус «тихого убийцы» из-за бессимптомного течения на ранних стадиях, но и приобретает особую клиническую значимость в условиях коморбидности, требуя персонализированного подхода к диагностике, стратификации риска и коррекции терапии.

Полученные в ходе настоящего исследования данные позволяют выделить у пациентов среднего возраста с сочетанием АГ и частых обострений ХОБЛ специфический клинико-функциональный фенотип, характеризующийся тяжёлым

течением обеих нозологий, выраженным ремоделированием сердца и лёгких, а также неблагоприятным суточным профилем АД. Ключевыми гемодинамическими особенностями данного фенотипа являются: стойкая неконтролируемая гипертензия (САД  $\geq 140$  мм рт. ст. у 90,8 %,  $p > 0,05$  по сравнению с другими группами); преобладание патологических типов суточного профиля АД (non-dippers – 59,2 %, night-peakers – 21,4 %,  $p < 0,001$ ); повышенная суточная вариабельность АД ( $p < 0,001$  для всех параметров); ускоренный утренний подъём САД (13 [11; 14] мм рт. ст./ч,  $p < 0,001$ ); выраженная гипертрофия левого желудочка (ИММЛЖ 126 [118; 134] г/м<sup>2</sup>,  $p < 0,001$ ); развитие лёгочной гипертензии (СДЛА 35 [32; 39] мм рт. ст.,  $p < 0,001$ ); признаки дисфункции правого желудочка (TAPSE 21,65 [20,5; 22,58] мм,  $p < 0,001$ ).

Эти находки согласуются с современными представлениями о патогенетическом перекрёстке АГ и ХОБЛ, где гипоксия, системное воспаление, оксидативный стресс и вегетативный дисбаланс выступают в роли общих механизмов ремоделирования как лёгочных, так и системных сосудов [18, 24]. Важно подчеркнуть, что именно частые обострения ХОБЛ выступают в роли катализатора, усиливающего все перечисленные процессы [84, 87, 170, 176]. Это подтверждается статистически значимым ухудшением всех гемодинамических и респираторных параметров именно в группе с частыми обострениями по сравнению с пациентами, имеющими ХОБЛ без обострений ( $p < 0,001$  для большинства показателей).

Особое внимание заслуживает выявленная лёгочная гиперинфляция, оценённая с помощью бодиплетизмографии. Показатели ООЛ (175,4 [173,5; 177,6] %) и индекс ООЛ/ОЕЛ (48,3 [47,1; 49,5] %) в группе с частыми обострениями ХОБЛ значимо превышали таковые в других группах ( $p < 0,001$ ). Это не только объясняет тяжесть одышки (mMRC 2–4 балла у 91,8 %,  $p < 0,001$ ) и низкую толерантность к нагрузке, но и напрямую влияет на гемодинамику: механическое сдавление левых отделов сердца, снижение венозного возврата, повышение внутригрудного давления – всё это способствует формированию резистентной АГ и нарушению суточного ритма АД. Таким образом, можно

утверждать, что частые обострения ХОБЛ являются не просто сопутствующим фактором, а ключевым модификатором фенотипа АГ, переводя её в более агрессивную, трудноконтролируемую форму с высоким риском поражения органов-мишеней.

Согласно GOLD 2023 и ряду исследований, частота обострений ХОБЛ является независимым предиктором снижения физической активности, ухудшения психоэмоционального статуса и сокращения социальной адаптации [121]. Одним из наиболее значимых результатов исследования стало выявление тесной взаимосвязи между психоэмоциональным статусом и уровнем приверженности к терапии. В группе с АГ и частыми обострениями ХОБЛ клинически выраженная тревога ( $\geq 11$  баллов по HADS) наблюдалась у 27,6 % пациентов, а клинически значимая депрессия – у 45,9 % ( $p < 0,001$  по сравнению с другими группами). Эти цифры существенно превышают показатели в группах без частых обострений и при изолированной АГ.

Полученные данные подтверждают гипотезу о том, что коморбидность АГ и ХОБЛ с частыми обострениями формирует уникальный психосоматический фенотип, в котором хроническая гипоксия, ограничение физической активности, страх удушья и социальная изоляция создают благоприятную почву для развития тревожно-депрессивных расстройств [60, 62, 86, 99, 108, 134]. В свою очередь, эти расстройства напрямую снижают мотивацию к соблюдению сложных терапевтических режимов.

В многочисленных исследованиях показано, что как артериальная гипертензия, так и ХОБЛ по отдельности ассоциированы со снижением КЖ по шкалам SF-36 [21, 22, 36, 60, 62, 109, 137]. Анализ КЖ с использованием опросника SF-36 выявил глубокие и статистически значимые различия между пациентами с изолированной АГ и коморбидным течением АГ и ХОБЛ, особенно при частых обострениях последней. Показатели физического функционирования (PF) были достоверно ниже во всех парных сравнениях: между группами АГ и ХОБЛ с редкими и частыми обострениями ( $p = 0,002$ ), а также между каждой из коморбидных групп и группой изолированной АГ ( $p < 0,001$ ).

Аналогичная картина наблюдалась для ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием (RP), где различия между всеми тремя группами были крайне значимы ( $p < 0,001$ ). Это свидетельствует о том, что коморбидность АГ и ХОБЛ, усугубляемая частыми обострениями, приводит к выраженным ограничениям в повседневной физической активности и выполнении социальных ролей.

Ключевой находкой является дифференцированный характер снижения КЖ. В то время как такие шкалы, как общее состояние здоровья (GH), жизненная активность (VT), социальное функционирование (SF), ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE), и психическое здоровье (MH), также демонстрировали статистически значимые различия ( $p$  от 0,046 до  $< 0,001$ ), интенсивность боли (BP) не отличалась между группами ( $p_{1,2} = 0,371$ ;  $p_{1,3} = 0,231$ ;  $p_{2,3} = 0,136$ ). Это позволяет сделать вывод, что основным фактором, определяющим снижение КЖ у данной категории пациентов, является не болевой синдром, а комплексное воздействие дыхательной недостаточности, хронической усталости и эмоциональных расстройств. В отличие от заболеваний опорно-двигательного аппарата или онкологии, ХОБЛ и АГ редко сопровождаются выраженным болевым синдромом, как доминирующим симптомом. Более того, в метаанализах отмечается, что шкала BP в SF-36 часто не демонстрирует значимых изменений у пациентов с ХОБЛ [191].

Наиболее драматичные различия были выявлены в психоэмоциональной сфере. Показатели RE и MH, а также агрегированный психологический компонент здоровья (MeH), были значимо ниже во всех межгрупповых сравнениях ( $p < 0,001$ ), что указывает на тяжелое эмоциональное бремя коморбидной патологии. Эти данные согласуются с результатами анализа госпитальной шкалы тревоги и депрессии, представленными выше.

Таким образом, данные настоящего исследования не противоречат, а напротив – подкрепляют и уточняют выводы современной литературы, особенно в части дифференцированного влияния частоты обострений ХОБЛ на домены КЖ у пациентов с коморбидной АГ [27, 121]. Эти результаты подчеркивают

необходимость комплексного подхода к ведению таких пациентов, включающего не только контроль артериального давления и бронхообструкции, но и оценку и коррекцию психоэмоционального статуса и функциональных ограничений.

Важно отметить, что низкая приверженность (71,3 % пациентов в общей когорте) не была обусловлена социально-демографическими факторами ( $p > 0,05$  для всех демографических характеристик), что исключает их как ведущие причины. Основными субъективными барьерами, выявленными в ходе анкетирования, стали: забывчивость (52,8 %), сложность режима приёма (50,7 %) и длительность терапии (44,9 %). Это указывает на то, что проблема носит не столько социально-экономический, сколько поведенческий и когнитивный характер, усугубляемый психоэмоциональным фоном.

Полученные в исследовании данные согласуются с концепцией «воспалительного фенотипа», предложенной Agustí A., 2022 г., Чазовой И. Е. 2023 г., и находят подтверждение в работах Vestbo J., Hurd S. S, где показано, что повышение уровня С-реактивного белка ассоциируется с уровнем системного воспаления и степенью контроля АГ. Концентрации СРБ (8,0 [7,2; 8,4] мг/л) и фибриногена (5,1 [4,6; 5,6] г/л) были максимально повышены в группе с частыми обострениями ХОБЛ ( $p < 0,001$ ) и достоверно коррелировали с тяжестью бронхиальной обструкции (ОФВ1,  $r = -0,66$ ;  $p < 0,001$ ), гипоксемией ( $\text{SpO}_2$ ,  $r = -0,7$ ;  $p < 0,001$ ) и ремоделированием миокарда (ИММЛЖ,  $r = -0,17$ ;  $p = 0,006$ ). Более того, высокая приверженность к терапии ассоциировалась со снижением маркеров воспаления и улучшением липидного профиля: выявлена отрицательная корреляция между баллом MMAS-4 и уровнями ОХС ( $r = -0,12$ ;  $p = 0,012$ ), ХС ЛПНП ( $r = -0,17$ ;  $p = 0,030$ ), мочевой кислоты ( $r = -0,10$ ;  $p = 0,031$ ) и СРБ ( $r = -0,12$ ;  $p = 0,011$ ). Это позволяет предположить, что комплаентность является не просто поведенческим фактором, а интегральным маркером общего состояния пациента.

Особое внимание заслуживает обнаруженная связь между гиперурикемией и неблагоприятным фенотипом АГ. Уровень мочевой кислоты был статистически значимо выше в группе с частыми обострениями ХОБЛ по сравнению с группой

АГ и ХОБЛ без обострений ( $p = 0,003$ ) и группой изолированной АГ ( $p < 0,001$ ), что согласуется с данными литературы о её роли в развитии эндотелиальной дисфункции и оксидативного стресса [115, 181].

Результаты интервенционного этапа исследования убедительно демонстрируют, что оптимизация фармакотерапии через использование ФК является ключевым элементом повышения приверженности и достижения целевых показателей АД. Перевод на ФК амлодипин/индапамид позволил: повысить долю приверженных пациентов с 9,6 % до 93 % ( $p < 0,001$ ); достичь целевого АД у 75 % пациентов; нормализовать суточный профиль АД (увеличение доли *dippers* с 19,4 % до 35,3 %,  $p = 0,008$ ); снизить вариабельность АД ( $p < 0,001$ ). Эти результаты полностью согласуются с рекомендациями РКО по АГ (2024), где подчёркивается, что ФК не только улучшают контроль АД, но и повышают приверженность за счёт упрощения режима приёма [5].

Ещё более впечатляющие результаты были получены при комбинированной оптимизации терапии АГ и ХОБЛ. Добавление тройной ФК беклометазона дипропионат/гликопиррония бромид/формотерола фумарат у пациентов с недостигнутыми целевыми значениями привело не только к улучшению респираторных показателей (ОФВ1 вырос с 63 % до 68 %,  $p < 0,001$ ; ООЛ снизился с 175,4 % до 171,5 %,  $p < 0,001$ ; SpO<sub>2</sub> вырос с 92 % до 94 %,  $p < 0,001$ ), но и к дополнительному улучшению контроля АД, особенно в ночные часы (среднее ночное САД снизилось с 122 до 117 мм рт. ст.,  $p < 0,001$ ).

Разработанная модель логистической регрессии с использованием методов машинного обучения продемонстрировала высокую диагностическую точность (чувствительность 96,9 %, специфичность 90,1 %) в прогнозировании неблагоприятного фенотипа АГ при ее сочетании с ХОБЛ. Наиболее значимыми предикторами оказались: индекс ООЛ/ОЕЛ  $> 45,8$  % (OR = 743,5;  $p < 0,001$ ); гиперкалиемия  $> 4,95$  ммоль/л (OR = 82,1;  $p = 0,004$ ); фибриноген  $> 5,55$  г/л (OR = 17,3;  $p = 0,001$ ); ИММЛЖ  $> 108,5$  г/м<sup>2</sup> (OR = 13,3;  $p = 0,010$ ); возраст  $< 56,5$  года (OR = 9,3;  $p = 0,017$ ). Парадоксальное значение возраста ( $< 56,5$  года как фактор риска) может быть объяснено тем, что у более молодых

пациентов с уже сформировавшейся тяжёлой коморбидной патологией имеет место ускоренное старение сосудов и органов-мишеней, что требует более агрессивного подхода к терапии.

Практическая ценность модели заключается в возможности ранней стратификации риска и персонализации наблюдения. Пациенты с высокой вероятностью неблагоприятного фенотипа могут быть направлены на расширенное обследование (включая бодиплетизмографию и СМАД), получать ФК с первого визита и включаться в программы психоэмоциональной поддержки.

Интеллектуальные системы на основе ансамблей деревьев решений лежат в основе многих современных сервисов, работающих со сложными неоднородными данными: поисковые системы, рекомендательные системы, системы предсказания, в которых деревья решений используются в качестве решающих функций для ответов на запросы пользователей [139]. Мы использовали библиотеку машинного обучения XGBoost с целью предсказания развития неблагоприятного фенотипа АГ у пациентов с ХОБЛ. Методом градиентного бустинга был построен ансамбль деревьев решений, состоящий из 3 деревьев. В общем виде ансамбль деревьев представляет собой иерархическую схему принятия решений. В промежуточных звеньях проверяются условия, и в зависимости от результатов выбирается путь, который приводит к одной из значимых вершин. Проведена оценка качества модели ансамбля деревьев XGboost. Все пациенты с АГ и ХОБЛ ( $n = 199$ ) были разделены на обучающую выборку и (60 человек) тестовую, проверка качества сделана на тестовой выборке пациентов. Проведено сравнение модели многофакторной логистической регрессии и ансамбля деревьев XGboost на тестовых выборках 60 человек. Данные свидетельствуют о высокой диагностической точности как модели логистической регрессии (специфичность 93,3 %, чувствительность 96,7 %), так и модели XGboost (специфичность 93,3 %, чувствительность 100 %), что делает возможным использование обеих моделей в алгоритме диспансерного наблюдения больных с коморбидным течением АГ и частыми обострениями ХОБЛ.



Полученные результаты с применением машинного обучения XGBoost вносят дополнительный вклад в понимание фенотипической гетерогенности АГ при коморбидности с частыми обострениями ХОБЛ. Впервые в отечественной практике таким образом охарактеризован фенотип, объединяющий гемодинамические, респираторные, метаболические, психосоматические нарушения и детерминанты низкой приверженности. Это позволяет перейти от симптоматического подхода к патогенетически обоснованной персонализированной стратегии ведения.

Разработанная прогностическая модель на основе логистической регрессии и методов машинного обучения продемонстрировала высокую точность в выявлении неблагоприятного фенотипа АГ при коморбидности с ХОБЛ (специфичность 93,3 %, чувствительность 96,7 %). Валидизация на когорте из 52 пациентов с АГ и ХОБЛ подтвердила достоверность алгоритма ( $p < 0,001$ ).

Кроме этого, составлен алгоритм диспансерного наблюдения пациентов с АГ и ХОБЛ с частыми обострениями, который интегрирует клинико-функциональные, лабораторные, инструментальные и социально-психологические маркеры, выявление и коррекцию неприверженности, а также прогностическую модель, построенную с использованием методов машинного обучения, описанную выше. В условиях роста коморбидности сердечно-сосудистых и респираторных заболеваний в Российской Федерации, диспансерное наблюдение остаётся ключевым элементом профилактики осложнений и снижения нагрузки на систему здравоохранения [14]. Эффективность структурированных программ диспансерного наблюдения, включая раннее выявление декомпенсации и персонализированную коррекцию терапии, подтверждена в отечественных исследованиях и рекомендована в рамках клинических протоколов Минздрава России [5, 6, 18, 27, 30, 31, 70].

Для оценки прогностической способности и клинической применимости данного алгоритма проведена его внешняя валидизация на независимой когорте из 46 пациентов с коморбидным течением АГ и ХОБЛ с частыми обострениями. Валидизация подтвердила высокую диагностическую точность модели:

чувствительность составила 96,5 %, специфичность – 88,1 %, а площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,95 ( $p < 0,001$ ). Полученные результаты подтверждают, что алгоритм позволяет надёжно идентифицировать пациентов с высоким риском формирования неблагоприятного фенотипа АГ, требующих расширенного обследования и персонализированного подхода к терапии.

Практическая ценность алгоритма заключается в возможности своевременной идентификации пациентов высокого риска, которым показаны расширенное обследование (включая суточное мониторирование АД, бодиплетизмографию), назначение фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов с первого визита, а также включение в программы психоэмоциональной поддержки для коррекции низкой приверженности и сопутствующих психосоматических расстройств. Таким образом, впервые в отечественной практике предложен комплексный, патогенетически обоснованный подход к ведению данной категории пациентов, позволяющий перейти от реактивной тактики к проактивной, персонализированной модели диспансерного наблюдения.

Таким образом, обсуждение представленных результатов подтверждает научную гипотезу исследования: комплексная оценка клинико-функциональных и психосоматических характеристик с оценкой приверженности у пациентов с АГ и ХОБЛ с частыми обострениями, которая позволила разработать и обосновать прогностическую модель неблагоприятного течения АГ с частыми обострениями ХОБЛ с применением современных технологий, включая искусственный интеллект и эффективный алгоритм диспансерного наблюдения. Полученные данные открывают перспективы для дальнейшего развития персонализированной медицины в кардиореспираторной коморбидности и подчёркивают необходимость междисциплинарного подхода к ведению таких пациентов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты настоящего исследования подтвердили выдвинутую научную гипотезу о том, что комплексная оценка клинико-функциональных и психосоматических характеристик у пациентов с АГ и ХОБЛ с частыми обострениями позволяет обосновать эффективный и персонифицированный алгоритм диспансерного наблюдения с применением современных технологий, включая искусственный интеллект.

В ходе работы установлено, что у пациентов с сочетанием АГ и частых обострений ХОБЛ отмечается достоверно более выраженное нарушение системной гемодинамики (повышение суточной вариабельности АД, ускорение утреннего подъёма АД, преобладание патологических суточных профилей АД), что сопровождается активацией системного воспаления (повышение уровня СРБ, фибриногена), и является предикторами раннего поражения органов-мишеней и развития сердечно-сосудистых осложнений.

Проведенное исследование позволило идентифицировать и охарактеризовать комплекс специфических метаболических нарушений, формирующих неотъемлемую часть неблагоприятного фенотипа у пациентов с сочетанием АГ и частых обострений ХОБЛ. Эти нарушения не являются случайным сопутствующим фоном, а выступают как активные участники патогенеза, усугубляя системное воспаление, эндотелиальную дисфункцию и, следовательно, ускоряя поражение органов-мишеней. У пациентов основной группы был выявлен отчетливо атерогенный липидный профиль, характеризующийся статистически значимым повышением уровня ОХС, ХС ЛПНП и триглицеридов на фоне тенденции к снижению уровня ХС ЛПВП. Патогенетическая связь здесь двунаправленна: хроническое воспаление, характерное для частых обострений ХОБЛ, ингибирует активность липопротеинлипазы и способствует окислению ЛПНП, что потенцирует атерогенез. В свою очередь, окисленные липиды усиливают воспалительный ответ в сосудистой стенке и бронхах, замыкая порочный круг. Таким образом,

выявленная дислипидемия служит не только фактором риска сердечно-сосудистых осложнений, но и индикатором интенсивности общего воспалительного процесса. Особое внимание заслуживает обнаруженная статистически значимая гиперурикемия в группе с частыми обострениями ХОБЛ. Уровень мочевой кислоты в этой группе был достоверно выше как по сравнению с группой АГ и ХОБЛ без обострений, так и с группой, изолированной АГ, выходит далеко за рамки риска подагрического артрита. В условиях хронической гипоксии и воспаления мочевая кислота теряет свои антиоксидантные свойства и приобретает провоспалительные и прооксидантные эффекты. Следовательно, гиперурикемия при данной коморбидности является интегральным лабораторным маркером, отражающим глубину эндотелиальной дисфункции и тяжесть оксидативного стресса, что прямо коррелирует с резистентностью АГ и прогрессированием ремоделирования миокарда и сосудов. Выявленные метаболические нарушения имеют непосредственное практическое значение. Во-первых, они вносят вклад в формирование резистентной к терапии АГ и увеличивают общий сердечно-сосудистый риск. Во-вторых, они подчеркивают необходимость расширенного метаболического скрининга (включая липидный спектр и уровень мочевой кислоты) в алгоритме обследования пациентов с кардиореспираторной коморбидностью. В-третьих, коррекция этих нарушений (например, применение статинов для модификации липидного профиля и противовоспалительного эффекта, а также контроль уровня урикемии) должна рассматриваться как важный компонент патогенетической терапии, направленной не только на конкретный лабораторный показатель, но и на разрыв ключевых звеньев патологического процесса – воспаления, оксидативного стресса и дисфункции эндотелия. Таким образом, атерогенная дислипидемия и гиперурикемия являются не просто сопутствующими находками, а значимыми терапевтическими мишенями в комплексном ведении пациентов с неблагоприятным фенотипом АГ и ХОБЛ.

Проведённое исследование подтвердило, что у пациентов с коморбидным течением АГ и ХОБЛ, особенно при частых обострениях респираторного

заболевания, формируется уникальный и тяжелый психосоматический статус, который становится не просто сопутствующим фоном, а ключевым патогенетическим звеном и независимым предиктором неблагоприятного течения. Глубокий анализ с использованием валидированных опросников (госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS, шкала депрессии Гамильтона HRDS) выявил статистически значимое и клинически выраженное преобладание аффективных расстройств в группе с частыми обострениями. Так, клинически значимая тревога была диагностирована у 27,6 % пациентов, а депрессивные расстройства соответствующего уровня – у 45,9 %, что достоверно превышало показатели в группах сравнения с редкими обострениями и изолированной АГ.

Найденные изменения психосоматического статуса позволяют говорить о формировании порочного патогенетического круга: хроническая гипоксия и респираторный дистресс усугубляют тревогу и страх удушья, что, в свою очередь, через активацию симпатoadреналовой системы, ведет к дальнейшему ухудшению гемодинамики, повышению вариабельности АД и прогрессированию системного воспаления. Такой взаимосвязанный каскад реакций непосредственно способствует более быстрому ремоделированию миокарда и сосудов.

Оценка качества жизни с помощью опросника SF-36 подтвердила многомерное снижение всех его основных доменов у пациентов с частыми обострениями, что объективизирует тяжесть их состояния. Наиболее драматичные изменения были отмечены в сфере физического функционирования (PF) и ролевой деятельности, ограниченной физическим состоянием (RP), где показатели были достоверно хуже по всем парным сравнениям. Это свидетельствует о глубоком нарушении способности выполнять повседневные и профессиональные обязанности. Не менее значимым оказалось резкое снижение показателей психологического компонента здоровья (MeH), включая ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE), и общее психическое здоровье (MH). Важным дифференциально-диагностическим наблюдением стал факт, что интенсивность боли (BP) не различалась между группами. Это указывает на то, что основным страданием и причиной снижения

КЖ у данной категории пациентов является не болевой синдром, характерный для других хронических патологий, а триада дыхательной недостаточности, хронической усталости и эмоционального дистресса.

Важнейшим практическим результатом исследования стала комплексная оценка приверженности к терапии и доказательство эффективности конкретных мер по её повышению. Установлено, что в общей когорте пациентов с коморбидностью АГ и ХОБЛ низкий уровень приверженности отмечался у 71,3 % лиц. Критически значимой является выявленная прямая взаимосвязь между психоэмоциональным статусом (тревожно-депрессивными расстройствами) и низкой мотивацией к соблюдению врачебных предписаний. Основными субъективными барьерами, а не социально-экономическими факторами, стали забывчивость (52,8 %), сложность режима приёма множественных препаратов (50,7 %) и длительность терапии (44,9 %). При этом доказано, что приверженность выступает не только поведенческим, но и интегральным прогностическим маркером: высокая комплаентность ассоциировалась со статистически значимым снижением уровня маркеров системного воспаления (СРБ), улучшением липидного профиля и показателей мочевой кислоты. Ключевым интервенционным выводом работы является доказанная максимальная эффективность упрощения терапевтического режима через назначение ФК. Перевод пациентов на ФК позволил добиться роста приверженности – с 9,6 % до 93 %, что напрямую привело к достижению целевых значений АД у 75 % пациентов, значимому улучшению суточного профиля и снижению вариабельности АД. Этот результат лег в основу разработанного алгоритма, в котором раннее назначение ФК позиционируется как обязательный элемент первой линии для коррекции неприверженности и достижения контроля над заболеванием. Таким образом, целенаправленная работа с приверженностью, основанная на оценке психосоматического статуса и активном использовании ФК, была преобразована из теоретической концепции в конкретный, валидированный клинический инструмент, обеспечивающий улучшение долгосрочных прогнозов.

На основе методов машинного обучения (логистическая регрессия и XGBoost) разработана и апробирована прогностическая модель для выявления неблагоприятного фенотипа АГ с частыми обострениями ХОБЛ с высокой диагностической точностью (чувствительность до 100 %, специфичность 93,3 %). Ключевыми предикторами стали индекс ООЛ/ОЕЛ, гиперкалиемия, фибриноген, ИММЛЖ и парадоксальный фактор – возраст < 56,5 года, вероятно отражающий ускоренное органное старение при тяжёлой ранней коморбидности.

Составлен и валидирован алгоритм диспансерного наблюдения, интегрирующий прогностическую модель логистической регрессии (ООЛ/ОЕЛ, уровень калия, фибриноген, ИММЛЖ, возраст), данные психосоматического статуса, выявление и коррекцию неприверженности (раннее назначение ФК), который позволяет персонализировать ведение пациентов, снизить риск госпитализаций и улучшить КЖ. Полученные данные подтверждают необходимость междисциплинарного подхода и открывают перспективы для внедрения элементов персонализированной медицины и искусственного интеллекта в практику ведения кардиореспираторной коморбидности.

Таким образом, проведённое исследование позволило более полно охарактеризовать клинико-функциональные и психосоматические особенности коморбидного течения АГ при частых обострениях ХОБЛ; выявить ключевые прогностические и модифицируемые факторы, влияющие на течение заболевания; обосновать необходимость включения в диспансерное наблюдение новых диагностических и поведенческих компонентов; разработать алгоритм, позволяющий индивидуализировать подход к ведению данной категории пациентов, улучшить качество медицинской помощи.

Полученные данные имеют как научно-практическую, так и прикладную значимость и могут быть использованы в клинической практике при построении систем наблюдения и лечения больных с сочетанной патологией сердечно-сосудистой и респираторной систем.

## ВЫВОДЫ

1. У больных артериальной гипертензией при частых обострениях хронической обструктивной болезни легких наблюдаются значимые нарушения системной гемодинамики: повышение суточной вариабельности артериального давления ( $p < 0,001$ ), ускорение утреннего подъёма артериального давления ( $p < 0,001$ ), преобладание патологических суточных профилей артериального давления ( $p < 0,001$ ), отмечается выраженная гипертрофия левого желудочка ( $p < 0,001$ ), снижение TAPSE ( $p < 0,001$ ), повышение среднего давления в лёгочной артерии ( $p < 0,001$ ); метаболические нарушения: повышение концентрации мочевой кислоты ( $p = 0,003$ ), маркеров системного воспаления (СРБ  $p < 0,001$ ; фибриноген  $p = 0,002$ ), атерогенный липидный спектр (увеличение ОХС  $p = 0,003$  и ХС ЛНП  $p < 0,001$ ; снижение ХС ЛВП  $p < 0,001$ ).

2. У больных хронической обструктивной болезнью легких с частыми обострениями при артериальной гипертензии наблюдается более выраженная бронхообструкция (снижение ОФВ1  $p < 0,001$ ), легочная гиперинфляция (повышение ФОЕ  $p < 0,001$ ; ООЛ  $p < 0,001$ ; ОЕЛ  $p < 0,001$  и ООЛ/ОЕЛ  $p < 0,001$ ) и снижение сатурации ( $p < 0,001$ ), что сопровождается большей тяжестью одышки и более выраженными функциональными нарушениями (CAT  $p < 0,001$ ; mMRC  $p < 0,001$ ), а также снижением качества жизни (как соматического ( $p < 0,001$ ), так и психологического компонента здоровья ( $p < 0,001$ )).

3. Пациенты с артериальной гипертензией и частыми обострениями хронической обструктивной болезни легких демонстрируют более высокую частоту и степень выраженности тревожно-депрессивных расстройств, согласно данным госпитальной шкалы HADS ( $p < 0,001$ ) и шкалы депрессии HRDS ( $p < 0,001$ ).

4. Приверженность к антигипертензивной терапии в общей когорте пациентов составила 9,6 %, а ее отсутствие зависело от нарушения кратности приема (52,8 %), сложности схемы лечения (50,7 %) и длительности терапии (44,9 %). Наиболее низкий уровень приверженности зафиксирован в группе



больных с артериальной гипертензией и частыми обострениями хронической обструктивной болезни легких – 3,1 %. Перевод пациентов на фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов позволил повысить уровень приверженности до 93,0 % и достичь целевых значений артериального давления в 75,3 % случаев.

5. Разработан и валидизирован алгоритм диспансерного наблюдения, включающий персонифицированную модель прогнозирования неблагоприятного фенотипа артериальной гипертензии при частых обострениях хронической обструктивной болезни легких (ООЛ/ОЕЛ, фибриноген, ИММЛЖ, калий, возраст), выявление тревожно-депрессивных расстройств и низкой приверженности.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Рекомендуется внедрить в амбулаторно-поликлиническую практику разработанный алгоритм диспансерного наблюдения пациентов с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких с частыми обострениями, включающий раннюю стратификацию риска неблагоприятного фенотипа артериальной гипертензии, оценку психосоматического статуса и приверженности лечению для персонификации терапии.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	артериальная гипертензия
АГП	антигипертензивные препараты
АД	артериальное давление
АЛТ	аланинаминотрансфераза
АМЛ/ИНД	фиксированная комбинация амлодипин/индапамид
АСТ	аспартатаминотрансфераза
БДП/Б/ФОРМ	фиксированная комбинация беклометазона дипропионат/ гликопиррония бромид/формотерола фумарат
БКК	блокаторы кальциевых каналов
БРА	блокаторы рецепторов ангиотензина II
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ДАД	диастолическое артериальное давление
ДН	диспансерное наблюдение
ИАПФ	ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИММЛЖ	индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ	индекс массы тела
КЖ	качество жизни
ЛЖ	левый желудочек
ОЕЛ	общая емкость легких
ООЛ	остаточный объем легких
ОХС	общий холестерин
ОФВ1	объем форсированного выдоха за 1 секунду
ПД	пульсовое давление
ПЕР/АМЛ/ИНД	фиксированная комбинация периндоприл/амлодипин /индапамид
ПЖ	правый желудочек
РААС	ренин-ангиотензин-альдостероновая система

РКО	Российское кардиологическое общество
САД	систолическое артериальное давление
САС	симпатоадреналовая система
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
СРБ	С-реактивный белок
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
ССС	сердечно-сосудистая система
ТГ	триглицериды
ТДС	тревожно-депрессивный синдром
ФВ ЛЖ	фракция выброса левого желудочка
ФЖЕЛ	форсированная жизненная ёмкость лёгких
ФОЕ	функциональная остаточная емкость
ФК	фиксированная комбинация
ХБП	хроническая болезнь почек
ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь легких
ХНИЗ	хронические неинфекционные заболевания
ХС ЛВП	холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС ЛНП	холестерин липопротеинов низкой плотности
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЭхоКГ	эхокардиография
САТ	тест для оценки ХОБЛ
СД	сахарный диабет
GOLD	Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни лёгких
HADS	госпитальная шкала тревоги и депрессии
HDRS	шкала Гамильтона для оценки депрессии
MMAS-4	шкала комплаентности Мориски – Грина
mMRC	шкала оценки выраженности одышки
SpO <sub>2</sub>	насыщение периферической крови кислородом
TAPSE	систолическая экскурсия трикуспидального кольца

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. 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.
2. Аксенова, Т. А. Скорость распространения пульсовой волны и другие показатели жесткости артерий при сочетании артериальной гипертензии и хронической обструктивной болезни легких / Т. А. Аксенова, В. В. Горбунов, С. Ю. Царенок // Терапевтический архив. – 2018. – Т. 3. – С. 10–15.
3. Амбатьелло, Л. Г. Сердечно-сосудистые заболевания и хронические обструктивные болезни легких: патофизиологические особенности и выбор тактики лечения / Л. Г. Амбатьелло, И. Е. Чазова // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92, № 3. – С. 78–83.
4. Артериальная гипертензия и хроническая болезнь почек: консенсус по ведению пациентов / И. Е. Чазова, О. А. Кисляк, В. И. Подзолков [и др.] // Системные гипертензии. – 2023. – Т. 20, № 1. – С. 5–19.
5. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. – 2020. – № 3. – С. 149–218.
6. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024 // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 9. – С. 230–329.
7. Артериальная гипертензия в Европейской части Российской Федерации с 1998 по 2007 год: чего мы добились на популяционном уровне? / И. В. Фомин, Д. С. Поляков, Ю. В. Бадин [и др.] // Сердце: журнал для практикующих врачей. – 2016. – Т. 15, № 5. – С. 369–378.
8. Артериальная гипертензия в российской популяции в период пандемии COVID-19: гендерные различия в распространенности, лечении и его эффективности. Данные исследования ЭССЕ-РФ3 / Ю. А. Баланова, О. М. Драпкина, В. А. Куценко [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22, № S8. – С. 105–120.

9. Бодиплетизмография: методическое руководство / А. В. Черняк, М. И. Чушкин, З. Р. Айсанов [и др.] // Пульмонология. – 2025. – Т. 35, № 3. – С. 299–330.
10. Болотова, Е. В. Повышение приверженности к лечению у больных хронической обструктивной болезнью легких при использовании фиксированной тройной комбинации / Е. В. Болотова, А. В. Дудникова, Л. В. Шульженко // Медицинский совет. – 2021. – № 16. – С. 10–16.
11. Бубнова, М. А. Особенности клинического течения артериальной гипертензии у больных хронической обструктивной болезнью легких / М. А. Бубнова, О. Н. Крючкова // Крымский терапевтический журнал. – 2019. – № 1. – С. 23–28.
12. Будневский, А. В. Клинико-патогенетические взаимосвязи сердечно-сосудистых заболеваний и хронической обструктивной болезни легких / А. В. Будневский, Е. Ю. Малыш // Кардиология. – 2017. – № 4. – С. 89–93.
13. Взаимосвязи артериальной гипертензии и сниженной функции почек в популяции 25–45 лет / Н. А. Ковалькова, Ю. И. Рагино, Л. В. Щербакова [и др.] // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91, № 1. – С. 64–70.
14. Волкова, О. А. Пути совершенствования организации диспансерного наблюдения в столичном здравоохранении / О. А. Волкова, Е. В. Смирнова // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2020. – Т. 28. – № S2. – С. 1094–1100.
15. Гапон, Л. И. Артериальная гипертензия и жесткость артериальной стенки в клинической практике / Л. И. Гапон // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 5. – С. 96–104.
16. Горбунов В. М. Позиция суточного мониторинга артериального давления в современной практике / В. М. Горбунов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 21, № 12. – С. 241–250.
17. Депрессивные расстройства у больных с хронической обструктивной болезнью легких в условиях коморбидности / Е. В. Козлов, Е. В. Деревянных, Н. А. Балашова [и др.] // Russian Journal of Education and Psychology. – 2022. –

Т. 13, № 2. – С. 126–144.

18. Диагностика и лечение пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и артериальной гипертензией / А. Г. Малявин, А. И. Мартынов, Т. В. Адашева [и др.] // Клинические рекомендации РНМОТ. Терапия. – 2019. – Т. 5, № 31. – С. 1–57.

19. Диагностическое значение эластического сопротивления при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких / А. В. Тетенева, К. Ф. Тетенев, Т. Н. Бодрова [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2020. – № 76. – С. 34–40.

20. Зайцев, А. А. Обострение хронической обструктивной болезни легких: эпидемиология, основы диагностики, режимы антибактериальной терапии / А. А. Зайцев, Е. В. Крюков // Практическая пульмонология. – 2017. – № 4. – С. 58–62.

21. Изучение качества жизни больных артериальной гипертензией на основании использования опросника SF-36 / Д. Н. Даулетбакова, М. В. Мирзаева, А. К. Рамазанова [и др.] // Молодой ученый. – 2018. – № 23. – С. 23–28.

22. Исследование качества жизни и параметров клинико-биохимического спектра у больных артериальной гипертензией и коморбидными состояниями / Э. Б. Ахмедова, Б. У. Марданов, К. К. Бадейникова [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Т. 13, № 1. – С. 31–35.

23. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя / С. А. Бойцов, О. М. Драпкина, Е. В. Шляхто [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, № 5. – С. 143–152.

24. Кардиореспираторный континуум: общие патогенетические аспекты / Н. Г. Потешкина, А. А. Трошина, С. К. Аджигайтканова [и др.] // Клиническая медицина. – 2017. – Т. 95, № 10. – С. 875–880.

25. Карпов Ю. А. Индивидуальный подход к лечению пациентов с АГ и коморбидной патологией: роль блокаторов кальциевых каналов / Ю. А. Карпов // Русский медицинский журнал. – 2021. – Т. 29, № 1. – С. 17–24.

26. Качество жизни как проблема в здравоохранении: современные тенденции / Ю. Ф. Лобанов, Е. В. Скударнов, Л. А. Строзенко [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2018. – № 5. – С. 235–239.
27. Клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с артериальной гипертонией и хронической обструктивной болезнью / И. Е. Чазова, В. А. Невзорова, Л. Г. Амбатьелло [и др.] // Системные гипертензии. – 2020. – Т. 17, № 3. – С. 7–34.
28. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП) / Ассоциация нефрологов. – 2021. – 162 с.
29. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП) / Ассоциация нефрологов. – 2024. – 233 с.
30. Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких / Общероссийская общественная организация «Российское научное медицинское общество терапевтов», Российское респираторное общество – 2023. – 99 с.
31. Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких / Ассоциация врачей и специалистов медицины труда, Общероссийская общественная организация «Российское научное медицинское общество терапевтов», Российское респираторное общество – 2024. – 81 с.
32. Кобалава Ж. Д. Нарушения профиля ночного артериального давления: значение, возможности диагностики, терапевтические подходы / Ж. Д. Кобалава, Е. А. Троицкая // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 11. – С. 141–154.
33. Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертонии по диагностике и лечению резистентной артериальной гипертонии / А. В. Аксенова, О. А. Сивакова, Н. В. Блинова [и др.] // Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93, № 9. – С. 1018–1029.
34. Кошельская, О. А., Маркеры хронической болезни почек и нарушения ренальной гемодинамики у пациентов с контролируемой артериальной



гипертонией высокого риска / О. А. Кошельская, О. А. Журавлева // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 10. – С. 112–118.

35. Лифшиц, Г. И. Фармакогенетические исследования в кардиологии: проблема «глубины» проработки вопроса и корректность использования «генетических» терминов / Г. И. Лифшиц, Д. А. Сычев // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2018. – Т 14, № 1. – С. 137–139.

36. Межмидинова, С. К. Тревожно-депрессивные и мотивационные расстройства при артериальной гипертензии / С. К. Межмидинова, В. В. Захаров, Н. В. Вахнина // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2021. – Т. 13, № 2. – С. 40–46.

37. Методические рекомендации по организации приоритизации пациентов в рамках диспансерного наблюдения / О. М. Драпкина, Л. Ю. Дроздова, В. С. Фисенко [и др.]. – 2022. – 42 с.

38. Методические рекомендации. Бодиплетизмография / Российское респираторное общество, Российская ассоциация специалистов функциональной диагностики. – 2024. – 47 с.

39. Новая концепция и алгоритм ведения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / С. Н. Авдеев, И. В. Лещенко, З. Р. Айсанов [и др.] // Пульмонология. – 2023. – Т. 33, № 5. – С. 587–594.

40. Обострения хронической обструктивной болезни легких, ассоциированной с воздействием промышленных аэрозолей или курением табака, вызванные вирусной, бактериальной или вирусно-бактериальной инфекцией / Л. А. Шпагина, О. С. Котова, И. С. Шпагин [и др.] // Пульмонология. – 2022. – Т. 32, № 2. – С. 189–198.

41. Особенности нейропсихологических характеристик у пациентов с артериальной гипертензией / В. Н. Шишкова, Б. Г. Драницына, Д. Б. Устарбекова [и др.] // Медицинский совет. – 2023. – Т. 17, № 6. – С. 322–329.

42. Особенности показателей суточного мониторинга артериального давления у мужчин с хронической обструктивной болезнью легких в условиях коморбидности / Е. В. Козлов, Р. А. Яскевич, О. Л. Москаленко [и др.] // Siberian

Journal of Life Sciences and Agriculture. – 2019. – Т. 11, № 4. – С. 38–55.

43. Особенности суточного профиля артериального давления и поражения органов-мишеней у пациентов с артериальной гипертензией / А. Э. Багрий, Е. С. Михайличенко, Л. И. Кардашевская [и др.] // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2019. – Т. 4, № 4. – С. 8–15.

44. Особенности формирования и развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных хронической обструктивной болезнью легких / Н. Ю. Григорьева, М. В. Майорова, М. Е. Королёва [и др.] // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91, №1. – С. 43–47.

45. Остроумова, О. Д. Хроническая обструктивная болезнь легких и коморбидные сердечно-сосудистые заболевания: взгляд с позиций рекомендаций / О. Д. Остроумова, А. И. Кочетков // Consilium Medicum. – 2018. – Т. 20, № 1. – С. 54–61.

46. Оценка сердечно-сосудистого риска при хронической обструктивной болезни легких с использованием показателей спирометрии / В. А. Невзорова, Н. В. Захарчук, Т. А. Бродская [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2018. – № 2. – С. 18–24.

47. Первый российский консенсус по количественной оценке приверженности лечению / Н. А. Николаев, А. И. Мартынов, О. М. Драпкина [и др.] // Терапия. – 2018. – Т. 5, № 23. – С. 11–32.

48. Подходы к терапии пациентов с артериальной гипертензией и сопутствующей бронхолегочной патологией (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма) / Т. В. Адашева, Е. И. Саморукова, С. С. Долбин [и др.] // Атмосфера. Новости кардиологии. – 2022. – № 1. – С. 16–23.

49. Приверженность к лечению и ее роль в решении проблемы неконтролируемой артериальной гипертензии / В. И. Подзолков, А. Е. Брагина, И. Д. Медведев [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22, № 4. – С. 6–17.

50. Приверженность к лечению и контроль артериальной гипертензии в рамках российской акции скрининга МММ19 / О. П. Ротарь, К. М. Толкунова,

В. Н. Солнцев [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 3. – С. 98–108.

51. Приверженность к терапии в амбулаторных условиях: возможность выявления и оценка эффективности терапии / Т. В. Фофанова, Ф. Т. Агеев, М. Д. Смирнова [и др.] // Кардиология. – 2017. – Т. 57, № 7. – С. 35–42.

52. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 марта 2022 г. № 168н «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми» (ред. от 28 февраля 2024 г.).

53. Проблемы и возможности для повышения диагностики бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких в России: заключение совета экспертов / С. Н. Авдеев, А. В. Емельянов, З. Р. Айсанов [и др.] // Терапевтический архив. – 2022. – Т. 94, № 4. – С. 524–529.

54. Пути повышения приверженности к антигипертензивной терапии / С. А. Бойцов, Ю. А. Карпов, Н. А. Логунова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 9. – С. 76–82. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-5202

55. Распространенность артериальной гипертензии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2) / Ю. А. Баланова, С. А. Шальнова, А. Э. Имаева [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2019. – Т. 15, № 4. – С. 450–466.

56. Распространенность хронической обструктивной болезни легких и факторов риска ее развития в Санкт-Петербурге и Архангельске (по данным исследования РЕСПЕКТ) / Е. А. Андреева, М. А. Похазникова, В. В. Попов [и др.] // Российский семейный врач. – 2022. – Т. 26, № 4. – С. 17–24.

57. Роль системного воспаления в развитии коморбидности при хронической обструктивной болезни легких / В. А. Никитин, Л. В. Васильева, Е. М. Толстых [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 6. – С. 61–66.

58. Рыбина, Ю. А. Влияние цитокинового дисбаланса на прогрессирование депрессивных расстройств при кардиореспираторной

патологии / Ю. А. Рыбина, Т. Н. Василькова // Тюменский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 2. – С. 24–25.

59. Савушкина, О. И. Бодиплетизмография: теоретические и клинические аспекты / О. И. Савушкина, А. В. Черняк // Медицинский алфавит. – 2018. – Т. 2, № 23. – С. 13–17.

60. Селиванова, Г. Б. Коморбидный пациент в клинике внутренних болезней: сердечно-сосудистые заболевания и тревога / Г. Б. Селиванова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Т. 16, № 5. – С. 76–80.

61. Спирометрия: методическое руководство по проведению исследования и интерпретации результатов / М. Ю. Каменева, А. В. Черняк, З. Р. Айсанов [и др.] // Пульмонология. – 2023. – Т. 33, № 3. – С. 307–340.

62. Субклинические депрессия и тревога как дополнительный фактор риска сердечно-сосудистых осложнений у больных с низким и умеренным риском (по данным десятилетнего наблюдения) / М. Д. Смирнова, О. Н. Свирида, Т. В. Фофанова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, № 4. – С. 67–73.

63. Теплова, Н. В. Вторичная нейрогенная артериальная гипертензия как причина когнитивных нарушений. Возможности медикаментозной коррекции / Н. В. Теплова, М. В. Путилина // Лечебное дело. – 2022. – № 1. – С. 32–38.

64. Тревога и депрессия: десятилетняя динамика распространенности и ее ассоциации с демографическими и социально-экономическими показателями по данным исследования ЭССЕ-РФ / С. Е. Евстифеева, С. А. Шальнова, В. А. Куценко [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22, № S8. – С. 68–79.

65. Тревожно-депрессивная симптоматика у больных в клинике профессиональных заболеваний / Е. В. Жовнерчук, И. В. Бухтияров, Е. Д. Хатин [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2020. – Т. 60, № 2. – С. 74–80.

66. Фенотипические характеристики пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, имеющих стаж курения, в Российской

Федерации: данные исследования POPE-study / К. А. Зыков, С. И. Овчаренко, С. Н. Авдеев [и др.] // Пульмонология. – 2020. – Т. 30, № 1. – С. 42–52.

67. Хаишева, Л. А. Антигипертензивная терапия у пациентов с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких / Л. А. Хаишева, С. Е. Глова, С. В. Шлык // Артериальная гипертензия. – 2022. – Т. 28, №3. – С. 289–299.

68. Хроническая обструктивная болезнь легких и артериальная гипертензия: существуют ли особенности ведения пациентов? / Т. В. Адашева, Е. И. Саморукова, С. С. Долбин [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2020. – Т. 28, № 3. – С. 32–38.

69. Хроническая обструктивная болезнь легких: уровень приверженности к терапии в амбулаторной практике / А. Н. Ермачкова, Е. А. Смирнова, А. А. Низов [и др.] // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2024. – № 1. – С. 28–40.

70. Хроническая обструктивная болезнь легких: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению / А. Г. Чучалин, С. Н. Авдеев, З. Р. Айсанов [и др.] // Пульмонология. – 2022. – Т. 32, № 3. – С. 356–392.

71. Частота встречаемости отдельных фенотипов хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации, их характеристики и подходы к лечению / В. В. Архипов, Д. Е. Архипова, Е. Ю. Стукалина [и др.] // Практическая пульмонология. – 2016. – № 3. – С. 20–25.

72. Чесникова, А. И. Артериальная гипертензия и коморбидность: современное состояние проблемы / А. И. Чесникова, М. М. Батюшин, В. П. Терентьев // Артериальная гипертензия. – 2016. – Т. 22, № 5. – С. 432–440.

73. Шихнебиев, Д. А. Хроническая обструктивная болезнь легких: современное состояние проблемы / Д. А. Шихнебиев // Сибирское медицинское обозрение. – 2022. – Т. 3. – С. 5–11.

74. Эпидемиология артериальной гипертензии в Российской Федерации – важность выбора критериев диагностики / А. М. Ерина, О. П. Ротарь,

В. Н. Солнцев [и др.] // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 6. – С. 5–11.

75. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines / P. K. Whelton, R. M. Carey, W. S. Aronow [et al.] // Circulation. – 2018. – Vol. 138, № 17. – P. 426–483.

76. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering [et al.] // European Heart Journal. – 2018. – Vol. 39, № 33. – P. 3021–3104.

77. Accuracy of a screening tool for medication adherence: A systematic review and meta-analysis of the Morisky Medication Adherence Scale-8 / S. J. Moon, W. Y. Lee, J. S. Hwang [et al.] // PLOS ONE. – 2017. – Vol. 12, № 11. – P. e0187139.

78. Adherence to a COPD treatment guideline among patients in Hong Kong / K. P. Chan, F. W. Ko, H. S. Cho [et al.] // International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. – 2017. – № 12. – P. 3371–3379.

79. Adherence to COPD treatment in Turkey and Saudi Arabia: results of the ADCARE study / N. Kokturk, M. Polatli, I. K. Oguzulgen [et al.] // International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. – 2018. – Vol. 13. – P. 1377–1388.

80. Adherence to inhaled therapy in the outpatient setting / E. Barja-Martinez, S. Casas-Gonzalez, A. F. Simon-Lupez [et al.] // Enfermería Clínica (English Edition) – 2019. – Vol. 29, № 1. – P. 34–38.

81. Adherence to Treatment Recommendations for Chronic Obstructive Pulmonary Disease – Results from the Swedish National Airway Register / K. Larsson, A. Ekberg-Jansson, C. Stridsman [et al.] // International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. – 2021. – Vol. 16. – P. 909–918.

82. Adult life-course trajectories of lung function and the development of emphysema: the CARDIA lung study / G. R. Washko, A. L. Colangelo, R. J. Estepar [et al.] // The American journal of medicine. – 2020. – Vol. 133, № 2. – P. 222–230.

83. Aldosterone as a mediator of microvascular and macrovascular damage in a population of normotensive to early-stage hypertensive individuals / E. Gkaliagkousi, P. Anyfanti, A. Triantafyllou [et al.] // Journal of the American Society of Hypertension. – 2018. – Vol. 12, № 1. – P. 50–57.

84. Ames, M. K. The renin-angiotensin-aldosterone system and its suppression / M. K. Ames, C. E. Atkins, B. Pitt // Journal of Internal Medicine. – 2019. – Vol. 33, № 2. – P. 363–382.

85. 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, C. P. Aaron, E. A. Hoffman [et al.] // Annals of the American Thoracic Society. – 2017. – Vol. 14, № 5. – P. 649–658.

86. Anxiety and Depression in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in China: Results from the China Pulmonary Health [CPH] Study / K. Huang, K. Huang, J. Xu [et al.] // International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. – 2021. – Vol. 16. – P. 3387–3396.

87. Arterial remodelling in smokers and in patients with small airway disease and COPD: implications for lung physiology and early origins of pulmonary hypertension / P. Bhattarai, W. Lu, A. Gaikwad [et al.] // ERJ open research. – 2022. – Vol. 8, № 4. – P. 2–14.

88. Association between central sleep apnea and atrial fibrillation/flutter in Japanese-American men: the Kuakini Honolulu Heart Program (HHP) and Honolulu-Asia Aging Study (HAAS) / T. Anzai, A. Grandinetti, A. Katz [et al.] // Journal of Electrocardiology. – 2020. – Vol. 61. – P. 10–17.

89. Association Between High Perceived Stress Over Time and Incident Hypertension in Black Adults: Findings From the Jackson Heart Study / T. M. Spruill, M. J. Butler, S. J. Thomas [et al.] // Journal of the American Heart Association. – 2019. – Vol. 8, № 21. – P. e012139.

90. Association of  $\beta$ -blocker use with survival and pulmonary function in patients with chronic obstructive pulmonary and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis / Y. L. Yang, Z. J. Xiang, J. H. Yang [et al.] // *European Heart Journal*. – 2020. – Vol. 41, № 46. – P. 4415–4422.

91. Associations between multimorbidity, healthcare utilisation and health status: evidence from 16 European countries / R. Palladino, J. T. Lee, M. Ashworth [et al.] // *Age Ageing*. – 2016. – Vol. 45, №3. – P. 431–435.

92. Calcium Channel blockers and the risk of exacerbation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a nationwide study of 48,488 outpatients / E. Rastoder, P. Sivapalan, J. Eklof [et al.] // *Biomedicines*. – 2023. – Vol. 11, № 7. – P. 1974.

93. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities: a large cross-sectional study in primary care / U. Chetty, G. McLean, D. Morrison [et al.] // *British Journal of General Practice*. – 2016. – Vol. 67, № 658. – P. 321–328.

94. Cigarette smoke-induced autophagy impairment accelerates lung aging, COPD-emphysema exacerbations and pathogenesis / N. Vij, P. Chandramani-Shivalingappa, C. V. Westphal [et al.] // *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. – 2018. – Vol. 314, № 1. – P. 73–87.

95. Clarenbach, C. F. Annual progression of endothelial dysfunction in patients with COPD / C. F. Clarenbach, N. A. Sievi, M. Kohler // *Respiratory Medicine*. – 2017. – Vol. 132. – P. 15–20.

96. Clinical characteristics of COPD patients according to COPD assessment test (CAT) score level: cross-sectional study / H. I. Gil, S. Zo, P. W. Jones [et al.] // *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. – 2021. – Vol. 16. – P. 1509–1517.

97. Clinical impact of the refit CKD-EPI 2021 creatinine-based eGFR equation / J. W. Meeusen, R. N. Kasozi, T. S. Larson [et al.] // *Clinical chemistry*. – 2022. – T. 68, № 4. – P. 534–539.

98. Combination antihypertensive therapy among patients with COPD / M. A. Herrin, L. C. Feemster, K. Crothers [et al.] // *Chest*. – 2017. – Vol. 143, № 5. –



P. 1312–1320.

99. Comorbid anxiety and depression, though underdiagnosed, are not associated with high rates of low-value care in patients with COPD / M. F. Griffith, H. Y. P. Chen, D. B. Bekelman [et al.] // *Annals of the American Thoracic Society*. – 2021. – Vol. 18, № 3. – P. 442–451.

100. Comparison between COPD Assessment Test (CAT) and modified Medical Research Council (mMRC) dyspnea scores for evaluation of clinical symptoms, comorbidities and medical resources utilization in COPD patients / S. L. Cheng, C. H. Lin, C. C. Wang [et al.] // *Journal of the Formosan Medical Association*. – 2019. – T. 118, № 1. – C. 429–435.

101. Competitive interaction between smoking and chronic obstructive pulmonary disease for explaining renal function reduction in hypertensive patients / M. Perticone, R. Maio, G. Tripepi [et al.] // *Internal and Emergency Medicine*. – 2023. – Vol. 18, № 1. – P. 105–112.

102. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence / D. E. Morisky, L. W. Green, D. M. Levine // *Medical Care*. – 1986. – Vol. 24, № 1. – P. 67–74.

103. Consequences of chronic kidney disease in chronic obstructive pulmonary disease / F. C. Trudzinski, M. Alqudrah, A. Omlor [et al.] // *Respiratory research*. – 2019. – Vol. 20, № 1. – P. 151.

104. Cortaredona, S. The extra cost of comorbidity: multiple illnesses and the economic burden of noncommunicable diseases / S. Cortaredona, B. Ventelou // *BMC Medicine*. – 2017. – Vol. 15, № 1. – P. 1–11.

105. Costs of multimorbidity: a systematic review and meta-analyses / P. B. Tran, J. Kazibwe, G. F. Nikolaidis [et al.] // *BMC Medicine*. – 2022. – Vol. 20, № 1. – P. 1–15.

106. Depression and anxiety in inflammatory bowel disease: epidemiology, mechanisms and treatment / T. H. Bisgaard, K. H. Alline, L. Keefer [et al.] // *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. – 2022. – Vol. 19, № 11. – P. 717–726.

107. Depression is a major determinant of both disease-specific and generic health-related quality of life in people with severe COPD / S. M. Jang, K. U. Kim, H. J. Na [et al.] // *Chronic respiratory disease*. – 2018. – Vol. 16. – P. 1–8.

108. Depression, anxiety and risk of hypertension in mid-aged women: a prospective longitudinal study / C. A. Jackson, T. Pathirana, P. A. Gardiner [et al.] // *Journal of hypertension*. – 2016. – Vol. 34, № 10. – P. 1959–1966.

109. Determinants of health-related quality of life in patients with hypertension / R. B. Shah, J. M. Patel, A. Shah [et al.] // *National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology*. – 2020. – Vol. 10, № 3. – P. 262–269.

110. Duong, M. L. Mortality and cardiovascular and respiratory morbidity in individuals with impaired FEV1 (PURE): an international, community-based cohort study / M. L. Duong, S. Islam, S. Rangarajan [et al.] // *The Lancet Global Health*. – 2019. – Vol. 7, № 5. – P. 613–623.

111. Effect of systolic and diastolic blood pressure on cardiovascular outcomes / A. C. Flint, C. Conell, X. Ren [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2019. – Vol. 381, № 3. – P. 243–251.

112. Effects of the Use of Beta-Blockers on Chronic Obstructive Pulmonary Disease Associated with Cardiovascular Comorbidities: Systematic Review and Meta-analysis / N. C. Dos Santos, A. A. Camelier, A. K. Menezes [et al.] // *Tuberculosis and Respiratory Diseases*. – 2024. – Vol. 87, № 3. – P. 261–281.

113. Endothelial dysfunction in COPD: a systematic review and meta-analysis of studies using different functional assessment methods / M. P. Theodorakopoulou, M. E. Alexandrou, D. R. Bakaloudi [et al.] // *ERJ Open Research*. – 2021. – Vol. 7, № 2. – P. 983–2020.

114. Endothelial function in patients with COPD: an updated systematic review of studies using flow-mediated dilatation / A. W. Vaes, P. Boever, F. M. Franssen [et al.] // *Expert Review of Respiratory Medicine*. – 2023. – Vol. 17, № 1. – P. 53–69.

115. Essential hypertension and oxidative stress: novel future perspectives / C. Franco, E. Sciatti, G. Favero [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – Vol. 23, № 22. – P. 14489.

116. Estimating the global prevalence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and meta-analysis / A. I. Wachami, M. Guennouni, Y. Iderdar [et al.] // BMC Public Health. – 2024. – Vol. 24, № 297. – P. 1–16.

117. Fabbian, F. Impact of renal dysfunction on in-hospital mortality of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease: a single-center Italian study / F. Fabbian, A. Giorgi, F. Manfredini // International urology and nephrology. – 2016. – Vol. 48, № 7. – P. 1121–1127.

118. FEV1 is a stronger mortality predictor than FVC in patients with moderate COPD and with an increased risk for cardiovascular disease / A. Bikov, P. Lange, J. Anderson [et al.] // International journal of chronic obstructive pulmonary disease. – 2020. – Vol. 15 – P. 1135–1142.

119. Finks, S. W. Treating hypertension in chronic obstructive pulmonary disease / S. W. Finks, M. J. Rumbak, T. H. Self // New England Journal of Medicine. – 2020. – Vol. 382, № 4. – P. 353–363.

120. Global burden of chronic obstructive pulmonary disease through 2050 / E. Boers, M. Barrett, J. G. Su [et al.]. – Electronic resource // JAMA Network Open. – 2023. – URL: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2812622>.

121. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 report: GOLD Executive Summary / A. Agustí, B. R. Celli, G. J. Criner [et al.] // Journal of the Pan African Thoracic Society. – 2024. – Vol. 5. – P. 1–26.

122. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report: GOLD executive summary / C. F. Vogelmeier, G. J. Criner, F. J. Martinez [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2017. – Vol. 195, № 5. – P. 557–582.

123. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis / D. Adeloye, D. Agarwal, P. J. Barnes [et al.] // The Lancet Respiratory Medicine. – 2022. – Vol. 10, № 5. – P. 447–458.

124. Gong, S. Renin-angiotensin system: The underlying mechanisms and promising therapeutical target for depression and anxiety / S. Gong, F. Deng // Frontiers

in Immunology. – 2023. – Vol. 13. – P. 1053136.

125. Greater dyspnea is associated with lower health-related quality of life among European patients with COPD / J. B. Gruenberger, J. Vietri, D. L. Keininger [et al.] // International journal of chronic obstructive pulmonary disease. – 2017. – Vol. 12. – P. 937–944.

126. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography / C. Mitchell, P. S. Rahko, L. A. Blauwet [et al.] // Journal of the American Society of Echocardiography. – 2019. – Vol. 32, № 1. – P. 1–64.

127. Hamilton, M. A. Rating scale for depression / M. A. Hamilton // Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. – 1960. – Vol. 23. – P. 56–62.

128. Health system costs for individual and comorbid noncommunicable diseases: An analysis of publicly funded health events from New Zealand / T. Blakely, G. Kvizhinadze, J. Atkinson [et al.] // PLOS Medicine. – 2019. – Vol. 16, № 1. – P. 1–21.

129. Hypertension management in patients with cardiovascular comorbidities / L. Lauder, F. Mahfoud, M. Azizi [et al.] // European Heart Journal. – 2023. – Vol. 44, № 23. – P. 2066–2077.

130. Identifying behavioral phenotypes in chronic illness: self-management of COPD and comorbid hypertension / G. M. Perez-Benzo, M. Kimberly, C. Shiqi [et al.] // Patient education and counseling. – 2021. – Vol. 104, № 3. – P. 627–633.

131. Imaging advances in chronic obstructive pulmonary disease. Insights from the genetic epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease (COPDGene) study / S. P. Bhatt, G. R. Washko, A. E. Hoffman [et al.] // American journal of respiratory and critical care medicine. – 2019. – Vol. 199, № 3. – P. 286–301.

132. Impact of comorbidities in COPD clinical control criteria. The CLAVE study / P. Almagro, J. J. Soler - Cataluña, A. Huerta [et al.] // BMC pulmonary medicine. – 2024. – Vol. 24, № 1. – P. 3–10.

133. Impact of patients' perception of COPD and treatment on adherence and health-related quality of life in real-world: Study in 53 community pharmacies /

E. Lopez-Pintor, J. Grau, I. Gonzalez [et al.] // Respiratory Medicine. – 2021. – Vol. 176. – P. 106280.

134. Increased mortality among people with anxiety disorders: total population study / S. M. Meier, M. Mattheisen, O. Mors [et al.] // British Journal of Psychiatry. – 2016. – Vol. 209, № 3. – P. 216–221.

135. Increasing the Potassium Level in Patients at High Risk for Ventricular Arrhythmias / C. Jons, C. Zheng, U. G. Winslow [et al.]. – Electronic resource // New England Journal of Medicine. – 2025. – URL: [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2509542?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%200pubmed](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2509542?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed).

136. Inflammation mechanism and research progress of COPD / J. Xu, Q. Zeng, S. Li [et al.] // Frontiers in Immunology. – 2024. – Vol. 15. – P. 1404615.

137. Interaction between trouble sleeping and depression on hypertension in the NHANES 2005–2018 / Y. Cai<sup>1</sup>, M. Chen, W. Zhai [et al.] // BMC Public Health. – 2022. – Vol. 22, № 1. – P. 2–11.

138. Kyaw, M. T. Hypokalemia-induced arrhythmia: a case series and literature review / M. T. Kyaw, Z. Maung // Cureus. – 2022. – Vol. 14, № 3. – P. 1–7.

139. Li, B. Ensemble of fast learning stochastic gradient boosting / B. Li, Q. Yu, L. Peng // Communications in Statistics-Simulation and Computation. – 2022. – Vol. 51, № 1. – P. 40–52.

140. Li, X. F. Analysis of pathogenesis and drug treatment of chronic obstructive pulmonary disease complicated with cardiovascular disease / X. F. Li, C. Q. Wan, Y. M. Mao // Frontiers in medicine. – 2022. – Vol. 9. – P. 979959.

141. Lins, L. SF-36 total score as a single measure of health-related quality of life: Scoping review / L. Lins, F. M. Carvalho // SAGE open medicine. – 2016. – Vol. 4. – P. 1–12.

142. Lowering systolic blood pressure to less than 120 mm Hg versus less than 140 mm Hg in patients with high cardiovascular risk with and without diabetes or previous stroke: an open-label, blinded-outcome, randomised trial / J. Liu, Y. Li, J. Ge [et al.] // The Lancet. – 2024. – Vol. 404, № 10449. – P. 245–255.

143. Lung function trajectories leading to chronic obstructive pulmonary disease as predictors of exacerbations and mortality / J. L. Marott, T. S. Ingebrigtsen, Y. Colak [et al.] // American journal of respiratory and critical care medicine. – 2020. – Vol. 202, № 2. – P. 210–218.

144. Management of the COPD patient with comorbidities: An experts recommendation document / J. Recio Iglesias, J. Diez-Manglano, F. Lopez Garcia [et al.] // International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. – 2020. – Vol. 15. – P. 1015–1037.

145. Mechanisms of airway epithelial injury and abnormal repair in asthma and COPD / K. L. Raby, C. Michaeloudes, J. Tonkin [et al.] // Frontiers in Immunology. – 2023. – Vol. 14. – P. 1201658.

146. Medication adherence and persistence in chronic obstructive pulmonary disease patients receiving triple therapy in a USA commercially insured population / M. Bogart, R. H. Stanford, F. Laliberte [et al.] // International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. – 2019. – Vol. 14. – P. 343–352.

147. Metabolic Signatures of Blood Pressure and Risk of Cardiovascular Diseases / M. Manou, C. Papagiannopoulos, C. V. Chalitsios [et al.] // Journal of the American Heart Association. – 2024. – Vol. 13, № 23. – P. e036573.

148. Mortality and life expectancy in persons with severe unipolar depression / T. M. Laursen, K. L. Musliner, M. E. Benros [et al.] // Journal of Affective Disorders. – 2016. – Vol. 193. – P. 203–207.

149. Multimorbidity of chronic non-communicable diseases in low- and middleincome countries: A scoping review / F. Abebe, M. Schneider, B. Asrat [et al.] // Journal of comorbidity. – 2020. – Vol. 10. – P. 1–13.

150. New frontiers in the treatment of comorbid cardiovascular disease in chronic obstructive pulmonary disease / K. Brassington, S. Selemidis, S. Bozinovski [et al.] // Clinical Science. – 2019. – Vol. 133, № 7. – P. 885–904.

151. Nondipping pattern and carotid atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis / C. Cuspidi, C. Sala, M. Tadic [et al.] // Journal of Hypertension. – 2016. – Vol. 34, № 3. – P. 382–385.

152. Overview of the Impact of Depression and Anxiety in Chronic Obstructive Pulmonary Disease / J. Montserrat-Capdevila, P. Godoy, J. R. Marsal [et al.] // *Lung*. – 2017. – Vol. 195, № 1. – P. 77–85.

153. Pathophysiology of atherosclerosis / S. Jebari-Benslaiman, U. Galicia-Garcia, A. Larrea-Sebal [et al.] // *International journal of molecular sciences*. – 2022. – Vol. 23, № 6. – P. 1–38.

154. Physical activity and anger or emotional upset as triggers of acute myocardial infarction: the INTERHEART study / A. Smyth, M. O'Donnell, P. Lamelas [et al.] // *Circulation*. – 2016. – Vol. 134, № 15. – P. 1059–1067.

155. Predictors of patient adherence to COPD self-management exacerbation action plans / J. Schrijver, T. W. Effing, M. Brusse-Keizer [et al.] // *Patient Education and Counseling*. – 2021. – Vol. 104, № 1. – P. 163–170.

156. Predictors of renal function worsening in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a multicenter observational study / C. Pelaia, D. Pastori, G. Armentaro [et al.] // *Nutrients*. – 2021. – Vol. 13, № 8. – P. 2811.

157. Prevalence and burden of loneliness in COPD: A systematic review and meta-analysis / J. S. Alqahtani, T. Oyelade, A. M. Aldhahir [et al.] // *Respiratory Medicine*. – 2024. – Vol. 233. – P. 107768.

158. Prevalence and risk factors of COPD in Nepal: a systematic review and meta-analysis / P. Budhathoki, D. B. Shrestha, Y. R. Sedhai [et al.] // *Journal of Nepal Health Research Council*. – 2022. – Vol. 19, № 4. – P. 652–660.

159. Prevalence of comorbidities in COPD patients by disease severity in a German population/ T. Greulich, B. J. D. Weist, A. R. Koczulla [et al.] // *Respiratory Medicine*. – 2017. – Vol. 132. – P. 132–138.

160. Prevalence of depression in COPD: a systematic review and meta-analysis of controlled studies / D. L. Matte, M. M. Pizzichini, A. C. Hoepers [et al.] // *Respiratory medicine*. – 2016. – Vol. 117. – P. 154–161.

161. Prevalence, contribution to disease burden and management of comorbid depression and anxiety in chronic obstructive pulmonary disease: a narrative review /

N. Zareifopoulos, A. Bellou, A. Spiropoulou [et al.] // COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. – 2019. – Vol. 16. – P. 406–417.

162. Prevalence, risk factors and intervention for depression and anxiety in pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis / A. S. Mai, O. H. Lim, Y. J. Ho [et al.] // Frontiers in medicine. – 2022. – Vol. 9. – P. 1–13.

163. Rabe, K. F. Cardiovascular disease and COPD: dangerous liaisons? / K. F. Rabe, J. R. Hurst, S. Suissa // European Respiratory Review. – 2018. – Vol. 27, № 149. – P. 1–36.

164. Rahi, M. S. The impact of anxiety and depression in chronic obstructive pulmonary disease / M. S. Rahi, B. Thilagar, S. Balaji // Advances in respiratory medicine. – 2023. – Vol. 91, № 2. – P. 123–134.

165. Role of inflammation, immunity, and oxidative stress in hypertension: New insights and potential therapeutic targets / Z. Zhang, L. Zhao, X. Zhou [et al.] // Frontiers in Immunology. – 2023. – Vol. 13. – P. 1–18.

166. Role of oxidative stress in the pathogenesis of COPD / F. Nucera, S. Mumby, K. R. Paudel [et al.] // Minerva Medica. – 2022. – Vol. 113, № 4. – P. 668–674.

167. Shnoda, M. COPD and cardiovascular disease: a review of association, interrelationship, and basic principles for integrated management / M. Shnoda, K. Gajjar, V. Ivanova // Critical Care Nursing Quarterly. – 2021. – Vol. 44, № 1. – P. 91–102.

168. Shreffler, J. Diagnostic Testing Accuracy: Sensitivity, Specificity, Predictive Values and Likelihood Ratios / J. Shreffler, M. R. Huecker. – Electronic resource // StatPearls Publishing. – 2025. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557491/>.

169. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging / M. Galderisi, B. Cosyns, Th. Edvardsen [et al.] // European Heart Journal. Cardiovascular Imaging. – 2017. – Vol. 18, № 12. – P. 1301–1310.

170. Stressed out-The role of oxidative stress in airway smooth muscle



dysfunction in asthma and COPD / R. M. Saunders, M. Biddle, Y. Amrani [et al.] // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2022. – Vol. 185. – P. 97–119.

171. Targeting the renin–angiotensin system as novel therapeutic strategy for pulmonary diseases / W. S. D. Tan, W. Liao, S. Zhou [et al.] // *Current Opinion in Pharmacology*. – 2018. – Vol. 40. – P. 9–17.

172. Terry, P. D. The 2023 GOLD report: updated guidelines for inhaled pharmacological therapy in patients with stable COPD / P. D. Terry, R. Dhand // *Pulmonary Therapy*. – 2023. – Vol. 9, № 3. – P. 345–357.

173. The association of anxiety and depression with mortality in a COPD cohort. The HUNT study, Norway / S. A. Vikjord, B. M. Brumpton, X. M. Mai [et al.] // *Respiratory Medicine*. – 2020. – Vol. 171. – P. 106089.

174. The association of renin-angiotensin system blockades and pneumonia requiring admission in patients with COPD / J. Kim, J. K. Lee, E. Y. Heo [et al.] // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. – 2016. – Vol. 11. – P. 2159–2166.

175. The frequent and underrecognised co-occurrence of acute exacerbated COPD and depression warrants screening: a systematic review / L. Lecheler, M. Richter, D. P. Franzen [et al.] // *European Respiratory Review*. – 2017. – Vol. 26, № 144. – P. 170026.

176. The potential role of endothelial dysfunction and platelet activation in the development of thrombotic risk in COPD patients / M. Malerba, M. Nardin, A. Radaeli [et al.] // *Expert Review of Hematology*. – 2017. – Vol. 10, № 9. – P. 821–832.

177. The relationship between anxiety, depression and treatment adherence in chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review / E. Volpato, S. Toniolo, F. Pagnini [et al.] // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. – 2021. – Vol. 16. – P. 2001–2021.

178. Treatment of Hypertension in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) / C. Farsang, I. Kiss, A. Tykarski [et al.] // *European Society of Hypertension Scientific Newsletter*. – 2016. – Vol. 17. – P. 62

179. Treatment of pulmonary hypertension associated with COPD: a systematic

review / R. Arif, A. Pandey, Y. Zhao [et al.] // ERJ Open Research. – 2022. – Vol. 8, № 1. – P. 1–19.

180. Under- and over-diagnosis of COPD: a global perspective / T. Ho, R. P. Cusack, N. Chaudhary [et al.] // Breathe. – 2019. – Vol. 15, № 1. – P. 24–35.

181. Uric acid and oxidative stress – relationship with cardiovascular, metabolic, and renal impairment / M. E. Gherghina, I. Peride, M. Tiglis [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2022. – Vol. 23, № 6. – P. 3188.

182. Vitenberga, Z. An insight into COPD morphopathogenesis: chronic inflammation, remodeling, and antimicrobial defense / Z. Vitenberga, M. Pilmane, A. Babjoniseva // Medicina. – 2019. – Vol. 55, № 8. – P. 496.

183. Wajngarten, M. Hypertension and stroke: update on treatment / M. Wajngarten, G. S. Silva // European Cardiology Review. – 2019. – Vol. 14, № 2. – P. 111–115.

184. Wiegman, C. H. Oxidative stress in ozone-induced chronic lung inflammation and emphysema: a facet of chronic obstructive pulmonary disease / C. H. Wiegman, F. Li, B. Ryffel // Frontiers in Immunology. – 2020. – Vol. 11. – P. 1957.

185. World Health Organization : [сайт]. – URL: [http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/publications/global\\_brief\\_hypertension/en/](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/global_brief_hypertension/en/) (дата обращения: 23.06.2024). – Текст : электронный.

186. World Health Organization : [сайт]. – URL: <http://www.who.int/iris/handle/10665/66984> (дата обращения: 22.08.2018). – Текст : электронный.

187. World Health Organization : [сайт]. – URL: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases> (дата обращения: 25.09.2025). – Текст : электронный.

188. World Health Organization : [сайт]. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-NMH-NVI-17.9> (дата обращения: 26.10.2017). – Текст : электронный.

189. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies

with 104 million participants / B. Zhou, R. M. Carrillo-Larco, G. Danaei [et al.] // The Lancet. – 2021. – Vol. 398, № 10304. – P. 957–980.

190. Xgboost: extreme gradient boosting / T. Chen, T. He, M. Benesty [et al.]. – Electronic resource // R package version 3.2.0.0. – 2025. – URL: <https://github.com/dmlc/xgboost>.

191. Yohannes, A. M. Anxiety and depression in chronic obstructive pulmonary disease: recognition and management / A. M. Yohannes, A. Kaplan, N. A. Hanania // Cleveland Clinic Journal of Medicine. – 2018. – Vol. 85, № 2. – P. 11–18.

192. Zigmond, A. S. The hospital anxiety and depression scale / A. S. Zigmond, R. P. Snaith // Acta Psychiatr Scand. – 1983. – Vol. 67. – P. 361–370.

193. Zweig, M. H. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine / M. H. Zweig, G. Campbell // Clinical Chemistry. – 1993. – Vol. 39, № 8. – P. 561–577.

194. Zysman-Colman, Z. Whole body plethysmography: practical considerations / Z. Zysman-Colman, L. C. Lands // Paediatric Respiratory Reviews. – 2016. – Vol. 19. – P. 39–41.

## СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1.	Рисунок 2.1 – Дизайн исследования. ....	С. 39
2.	Рисунок 2.2 – Подразделение больных с ХОБЛ на категории АВЕ. .	С. 45
3.	Рисунок 2.3 – Госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS. ....	С. 52
4.	Рисунок 3.1 – Варианты суточного профиля АД в группах. ....	С. 65
5.	Рисунок 3.2 – Показатели офисной ЧСС в исследуемых группах. ...	С. 66
6.	Рисунок 3.3 – Уровни мочевины в исследуемых группах. ....	С. 71
7.	Рисунок 3.4 – Уровень мочевой кислоты в исследуемых группах. ...	С. 73
8.	Рисунок 3.5 – Уровень СРБ в исследуемых группах. ....	С. 75
9.	Рисунок 3.6 – Уровень фибриногена в исследуемых группах. ....	С. 76
10.	Рисунок 3.7 – Значения СДЛА в исследуемых группах. ....	С. 77
11.	Рисунок 3.8 – Значения TAPSE в исследуемых группах. ....	С. 78
12.	Рисунок 3.9 – Уровень SpO <sub>2</sub> в исследуемых группах. ....	С. 81
13.	Рисунок 3.10 – Показатели тревоги по шкале HADS в группах. ....	С. 89
14.	Рисунок 3.11 – Показатели депрессии по шкале HADS в группах. ...	С. 91
15.	Рисунок 3.12 – Показатели депрессии по шкале HRDS в группах. ...	С. 94
16.	Рисунок 3.13 – Распределение больных в общей когорте по степени приверженности фармакотерапии согласно опроснику MMAS-4. ...	С. 102
17.	Рисунок 3.14 – Распределение больных в подгруппах ПТ (n = 24) и НПТ (n = 227) по типу принимаемой фармакотерапии. ....	С. 107
18.	Рисунок 3.15 – Распределение больных в общей когорте и в подгруппе АМЛ/ИНД по степени приверженности фармакотерапии. ....	С. 111
19.	Рисунок 3.16 – Показатели офисного АД в исследуемых группах исходно и после перевода на ФК АМЛ/ИНД. ....	С. 113
20.	Рисунок 3.17 – Уровень приверженности к бронхолитической терапии в группе АГ с частыми обострениями ХОБЛ до и после перевода на ФК БДП/ГБ/ФОРМ. ....	С. 119
21.	Рисунок 3.18 – Динамика СРБ и фибриногена у пациентов с АГ и	

	частыми обострениями ХОБЛ до и после перевода на ФК. ....	С. 123
22.	Рисунок 3.19 – ROC-кривая искомой многофакторной модели неблагоприятного фенотипа АГ при ХОБЛ. ....	С. 128
23.	Рисунок 3.20 – Ансамбль деревьев XGBoost модели неблагоприятного фенотипа АГ при ХОБЛ. ....	С. 130
24.	Рисунок 3.21 – Оценка важности предикторов неблагоприятного течения АГ при ХОБЛ. ....	С. 131
25.	Рисунок 3.22 – ROC-кривые многофакторной модели логистической регрессии и модели XGBoost. ....	С. 133
26.	Рисунок 3.23 – ROC-кривые многофакторной модели логистической регрессии и модели XGBoost. ....	С. 134
27.	Таблица 2.1 – Клиническая характеристика исследуемых групп. ...	С. 40
28.	Таблица 2.2 – Сопутствующие заболевания у пациентов в исследуемых группах. ....	С. 41
29.	Таблица 2.3 – Типы суточных кривых АД. ....	С. 50
30.	Таблица 3.1 – Отклонения от целевых показателей по данным офисного измерения АД в исследуемых группах. ....	С. 59
31.	Таблица 3.2 – Показатели системного АД по данным офисного измерения в исследуемых группах. ....	С. 60
32.	Таблица 3.3 – Пульсовое давление по данным офисного измерения в исследуемых группах. ....	С. 61
33.	Таблица 3.4 – Показатели СМАД в исследуемых группах. ....	С. 63
34.	Таблица 3.5 – Показатели ЧСС по данным суточного мониторинга АД в исследуемых группах. ....	С. 66
35.	Таблица 3.6 – Уровень гликемии в исследуемых группах. ....	С. 68
36.	Таблица 3.7 – Липидный спектр крови в исследуемых группах. ....	С. 69
37.	Таблица 3.8 – Калий сыворотки крови в исследуемых группах. ....	С. 70
38.	Таблица 3.9 – Показатели функционального состояния почек в исследуемых группах. ....	С. 72
39.	Таблица 3.10 – Уровни АСТ и АЛТ в группах. ....	С. 74

40.	Таблица 3.11 – Морфофункциональные показатели в группах. . . . .	С. 79
41.	Таблица 3.12 – Симптомы, толерантность к физической нагрузке в исследуемых группах. . . . .	С. 80
42.	Таблица 3.13 – Вентиляционная функция легких в группах. . . . .	С. 82
43.	Таблица 3.14 – Показатели качества жизни по данным опросника SF-36 в исследуемых группах. . . . .	С. 85
44.	Таблица 3.15 – Физическое и психологическое функционирование по данным опросника SF-36 в группах. . . . .	С. 87
45.	Таблица 3.16 – Выраженность тревоги по шкале HADS в группах. .	С. 90
46.	Таблица 3.17 – Выраженность депрессии по шкале HADS в группах. . . . .	С. 92
47.	Таблица 3.18 – Выраженность депрессии по шкале HRDS в исследуемых группах. . . . .	С. 93
48.	Таблица 3.19 – Демографические факторы в исследуемых группах.	С. 98
49.	Таблица 3.20 – Тест MMAS-4. . . . .	С. 103
50.	Таблица 3.21 – Приверженность к лечению в исследуемых группах. . . . .	С. 103
51.	Таблица 3.22 – Клинико-демографическая характеристика групп с высокой и низкой приверженностью к терапии. . . . .	С. 104
52.	Таблица 3.23 – Основные причины низкой приверженности лечению в общей когорте больных. . . . .	С. 105
53.	Таблица 3.24 – Приверженность к лечению в зависимости от характера медикаментозной терапии	С. 106
54.	Таблица 3.25 – Приверженность к лечению исходно и через 3 месяца после перевода на ФК. . . . .	С. 112
55.	Таблица 3.26 – Показатели суточного мониторинга АД в исследуемых группах исходно и после перевода на ФК АМЛ/ИНД.	С. 114
56.	Таблица 3.27 – Показатели ЧСС по данным офисного и суточного мониторинга АД исходно и после перевода на ФК АМЛ/ИНД.	С. 117
57.	Таблица 3.28 – Показатели суточного мониторинга АД в	

	группе АГ и ХОБЛ с частыми обострениями до и после перевода на ФК БДП/ГБ/ФОРМ. ....	С. 120
58.	Таблица 3.29 – Симптомы, толерантность к физической нагрузке в исследуемых группах до и после перевода ФК БДП/ГБ/ФОРМ. ....	С. 121
59.	Таблица 3.30 – Вентиляционная функция легких в исследуемых группах до и после перевода на ФК БДП/ГБ/ФОРМ. ....	С. 122
60.	Таблица 3.31 – Модели логистической регрессии прогностически неблагоприятного фенотипа при АГ при ХОБЛ. ....	С. 125
61.	Таблица 3.32 Коэффициенты и переменные модели многофакторной логистической регрессии неблагоприятного фенотипа при АГ при ХОБЛ. ....	С. 127
62.	Таблица 3.33 – Прогностические свойства многофакторной модели неблагоприятного фенотипа АГ при ХОБЛ. ....	С. 129
63.	Таблица 3.34 – Матрица важности предикторов неблагоприятного течения АГ при ХОБЛ. ....	С. 132
64.	Таблица 3.35 – Прогностические свойства модели XGBoost неблагоприятного фенотипа АГ при ХОБЛ. ....	С. 133
65.	Таблица 3.36 – Статистическое сравнение основных метрик качества моделей XGboost и модели многофакторной логистической регрессии неблагоприятного фенотипа АГ при ХОБЛ. ....	С. 135
66.	Таблица 3.37 – Периодичность диспансерного наблюдения и контролируемые показатели за состоянием пациентов с АГ и ХОБЛ. ....	С. 136
67.	Таблица 3.38 – Результаты СМАД и КЖ пациентов, дополнительно включенных в проспективный этап исследования. ....	С. 138
68.	Таблица 3.39 – Сравнение действующего и оптимизированного алгоритма ДН. ....	С. 140

**ПРИЛОЖЕНИЕ А**

(справочное)

**Анкета для оценки социального статуса пациента**

(заполняет пациент)

№	Вопрос	Ответ
1	Укажите Ваше ФИО	
2	Вы проживаете один (одна) или в семье?	А) Один Б) В семье
3	Укажите Ваше образование	А) Высшее Б) Неоконченное высшее Г) Среднее общее
4	Являетесь ли Вы пенсионером?	А) Да Б) Нет
5	Укажите Вашу рабочую активность	А) Работаю Б) Не работаю
6	Укажите Ваш средний уровень дохода	А) Ниже прожиточного минимума Б) Равно или выше прожиточного минимума



**ПРИЛОЖЕНИЕ Б**

(справочное)

**Анкета выявления причин низкой приверженности к лечению**

(заполняет пациент)

1	Вы соблюдаете рекомендации лечащего врача?	
2	Насколько понятно Вам объяснили схему приёма лекарств и их побочные эффекты при назначении лечения?	
3	Есть ли у Вас опасения или сомнения относительно назначенного лечения? Если да, то какие?	
4	Что мешает Вам регулярно принимать лекарства в соответствии с назначением врача?	
5	Является ли лечение для Вас дорогостоящим?	