

v profilakticheskij osmotr cheljustno-licevoj oblasti dlja povysheniya kachestva medicinskoj pomoshhi [Introduction of additional examination methods in the preventive examination of the maxillofacial area for improving the quality of medical care]. Stomatologicheskoe zdorov'e detej v XXI veke: Evrazijskij kongress: sb. nauch. st.: Kazanskij Gosudarstvennyj Medicinskij Universitet [Dental health of children in the XXI century:

The Eurasian Congress is a collection of scientific articles: Kazan State Medical University]. 2017; 201-205.

5. Gileva OS, Libik TV, Pozdnjakova AA, Satjukova LJ. Predrakovye zabolevaniya v strukture patologii slizistoj obolochki polosti rta [Precancerous diseases in the structure of the pathology of the oral mucosa]. Problemy stomatologii [Problems of dentistry]. 2013; 2: 3-9.

© И.С. Шпагин, О.Н. Герасименко, Т.И. Поспелова, Л.А. Шпагина, В.А. Дробышев, Н.А. Сухатерина, 2017

УДК [616.24-036.12:616.12-008.331.1]-037

DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(6).41-48

## ПРОГНОЗ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПРИ ФЕНОТИПЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

**ШПАГИН ИЛЬЯ СЕМЕНОВИЧ**, канд. мед. наук, ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 630084, Новосибирск, ул. Ползунова, 21, тел. (383)279-99-45, e-mail: mkb-2@yandex.ru

**ГЕРАСИМЕНКО ОКСАНА НИКОЛАЕВНА**, докт. мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 630084, Новосибирск, ул. Ползунова, 21, тел. (383)279-99-45, e-mail: mkb-2@yandex.ru

**ПОСПЕЛОВА ТАТЬЯНА ИВАНОВНА**, докт. мед. наук, профессор, проректор по научной работе, зав. кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 630084, Новосибирск, ул. Ползунова, 21, тел. +7(383)279-99-45, e-mail: mkb-2@yandex.ru

**ШПАГИНА ЛЮБОВЬ АНАТОЛЬЕВНА**, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 630084, Новосибирск, ул. Ползунова, 21, тел. (383)279-99-45, e-mail: mkb-2@yandex.ru

**ДРОБЫШЕВ ВИКТОР АНАТОЛЬЕВИЧ**, докт. мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 630084, Новосибирск, ул. Ползунова, 21 e-mail: doctovik@yandex.ru

**СУХАТЕРИНА НАТАЛЬЯ АЛЕКСАНДРОВНА**, канд. мед. наук, ассистент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 630084, Новосибирск, ул. Ползунова, 21, тел. (383)279-99-45, e-mail: mkb-2@yandex.ru

**Реферат. Цель исследования** — на основе изучения клинико-функциональных и молекулярных маркеров оценить прогноз и определить наиболее значимые предикторы общей и сердечно-сосудистой выживаемости пациентов с фенотипом хронической обструктивной болезни легких в сочетании с артериальной гипертензией.

**Материал и методы.** Одноцентровое проспективное когортное наблюдательное исследование 360 больных в течение 2011—2016 гг. позволили выявить больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) с коморбидной артериальной гипертензией (АГ) ( $n=135$ ), больные с ХОБЛ без АГ ( $n=108$ ), больных АГ без ХОБЛ ( $n=117$ ); группа контроля — условно здоровые лица ( $n=99$ ). Диагноз ХОБЛ — по критериям GOLD (2016). Диагноз АГ — по критериям ESH/ESC (2013). Оценивались симптомы, частота обострений ХОБЛ, проводились спирометрическое исследование, анализ газов крови, биоимпедансометрия, эхокардиография, суточное мониторирование артериального давления, ультразвуковое исследование сонных сосудов, оценка молекул воспалительных процессов, маркеров оксидативного стресса и дисфункции эндотелия. Проведены корреляционный и регрессионный анализы для определения наиболее значимых предикторов выживаемости пациентов с коморбидным фенотипом. Анализ выживаемости проведен методом Каплана — Мейера. Уровень значимости  $p=0,05$ . **Результаты и их обсуждение.** Наименьшая общая выживаемость и выживаемость, обусловленная наличием сердечно-сосудистых заболеваний, наблюдается у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с артериальной гипертензией с частыми обострениями. У больных при фенотипе ХОБЛ в сочетании с АГ наиболее значимыми предикторами общей пятилетней выживаемости являются параметры, характеризующие гипоксемию, нарушение микроциркуляции, гиперактивацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и системное воспаление: тест с шестиминутной ходьбой, mMRC, активно-клеточная масса, остаточный объем легких, остаточный объем легких/общая емкость легких, среднее давление в легочной артерии, легочное сосудистое сопротивление, толщина передней стенки правого желудочка, время изоволюметрической релаксации правого желудочка, парциальное давление кислорода в альвеолах, уротензина 2, ангиотензина 1, ангиотензина 2 и фактора, ингибируемого ангиотензинпревращающий фермент, MCP-1, MIP-1 $\beta$ , MMP-9 и продукта перекисного окисления липидов 8-изо-PGF $2\alpha$ . **Выводы.** Исследование среднего давления в легочной артерии, структуры и функции правых отделов сердца, показателей легочной гиперинфляции и базальной микроциркуляции и частота обострений ХОБЛ представляются важными для прогнозирования пятилетней сердечно-сосудистой выживаемости пациентов с ХОБЛ в сочетании с АГ.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, артериальная гипертензия, фенотип, прогноз, выживаемость.

**Для ссылки:** Прогноз выживаемости при фенотипе хронической обструктивной болезни легких в сочетании с артериальной гипертензией / И.С. Шпагин, О.Н. Герасименко, Т.И. Поспелова [и др.] // Вестник современной клинической медицины. — 2017. — Т. 10, вып. 6. — С.41—48. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(6).41-48.

# SURVIVAL PROGNOSIS IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE PHENOTYPE IN COMBINATION WITH ARTERIAL HYPERTENSION

**SHPAGIN ILYA S.**, C. Med. Sci., assistant of professor of the Department of internal medicine, hematology and transfusiology of Novosibirsk State Medical University, Russia, 630084, Novosibirsk, Polzunov str., 21, tel. (383)279-99-45, e-mail: doctor\_ilya@mail.ru

**GERASIMENKO OKSANA N.**, D. Med. Sci., professor of the Department of internal medicine and medical rehabilitation of Novosibirsk State Medical University, Russia, 630051, Novosibirsk, Polzunov str., 21, tel. (383)279-99-45, e-mail: mkb-2@yandex.ru

**POSPELOVA TATYANA I.**, D. Med. Sci., professor, pro-rector for scientific work, Head of the Department of internal medicine and hematology of Novosibirsk State Medical University, Russia, 630084, Novosibirsk, Polzunov str., 21, tel. +7(383)279-99-45, e-mail: mkb-2@yandex.ru

**SHPAGINA LUBOVA A.**, D. Med. Sci., professor, Head of the Department of internal medicine and medical rehabilitation of Novosibirsk State Medical University, Russia, 630051, Novosibirsk, Polzunov str., 21, tel. (383)279-99-45, e-mail: mkb-2@yandex.ru

**DROBYSHEV VICTOR A.**, D. Med. Sci., professor of the Department of internal medicine and hematology of Novosibirsk State Medical University, Russia, 630084, Novosibirsk, Polzunov str., 21, e-mail: doctorvik@yandex.ru

**SUKHATERINA NATALYA A.**, C. Med. Sci., assistant of professor of the Department of internal medicine and medical rehabilitation of Novosibirsk State Medical University, Russia, 630051, Novosibirsk, Polzunov str., 21, tel. (383) 279-99-45, e-mail: mkb-2@yandex.ru

**Abstract. Aim.** The objective of the study was to evaluate the prognosis and to determine the most significant predictors of the overall and cardiovascular survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease phenotype in combination with arterial hypertension based on the clinical functional and molecular marker assessment. **Material and methods.** Single site prospective cohort observational study of 360 patients carried out during 2011—2016 included patients with COPD comorbid with AH ( $n=135$ ), COPD without AH ( $n=108$ ), patients with AH without COPD ( $n=117$ ) and control group of relatively healthy individuals ( $n=99$ ). Diagnosis of COPD was made according to GOLD criteria, 2016. Diagnosis AH was made based on ESH/ESC criteria, 2013. COPD symptoms and exacerbation frequency were evaluated. Spirography, blood gas analysis, bioimpedanceometry, echocardiography, 24-hour BP monitoring, ultrasound study of carotid vessels, inflammatory molecule, oxidative stress and endothelial dysfunction marker evaluation have been performed. Correlation and regression analysis has been carried out in order to determine the most significant survival predictors in patients with comorbid phenotype. Survival analysis was performed using Kaplan-Mayer method. The level of significance was  $p=0.05$ . **Results and discussion.** The lowest overall survival rate determined by the presence of cardiovascular diseases was observed in patients with COPD phenotype combined with arterial hypertension with frequent exacerbations. Among the most important predictors of the overall 5-year survival observed in patients with COPD phenotype combined with AH were the parameters characterizing hypoxemia, microcirculation disorders, renin-angiotensin-aldosterone system hyperactivation and systemic inflammation, such as 6 minute walk test, mMRC, active cellular mass, pulmonary residual volume, pulmonary residual volume/total lung capacity, mean pulmonary artery pressure, pulmonary vascular resistance, right front wall ventricle thickness, isovolumetric relaxation time of the right ventricle, oxygen partial pressure in alveoli, urotensin 2, angiotensin 1, angiotensin 2 and angiotensin converting enzyme inhibiting factor, MCP-1, MIP-1 $\beta$ , MMP-9 and lipid peroxidation product 8-iso-PGF2 $\alpha$ . **Conclusion.** Evaluation of the mean pulmonary pressure, the structure and function of the right heart chambers, parameters of pulmonary hyperinflation and basal microcirculation and the frequency of COPD exacerbations is important in terms of 5-year cardiovascular survival prediction in COPD patients with AH.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, arterial hypertension, phenotype, prognosis, survival.

**For reference:** Shpagin IS, Gerasimenko ON, Pospelova TI, Shpagina LA, Drobyshev VA, Sukhaterina NA. Survival prognosis in chronic obstructive pulmonary disease phenotype in combination with arterial hypertension. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2017; 10 (6): 41—48. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(6).41-48.

**Введение.** Сочетание хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и артериальной гипертензии (АГ) определяет их взаимное отягощение, ускоренное прогрессирование у больных дыхательной и сердечной недостаточности, развитие системных осложнений, снижение качества и продолжительности жизни [1, 2]. Наличие взаимоотягощающего влияния ХОБЛ и АГ активно обсуждается в свете нового направления в изучении ХОБЛ, касающегося вопросов фенотипирования [3]. В патогенезе развития коморбидности ХОБЛ и АГ принимают участие системное воспаление, оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция, гиперактивация симпатoadrenalовой системы (САС)

и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [4, 5].

Наиболее интенсивно изучается системное воспаление в условиях коморбидного состояния [6]. Наличие высокого уровня провоспалительных факторов в системной циркуляции может усиливать дисфункцию эндотелия и локальное воспаление в области атеросклеротической бляшки, увеличивая вероятность ее дестабилизации, разрыва и тромбообразования, а также наращивать тромбогенный потенциал крови [7].

Прогноз при ХОБЛ и АГ определяют выраженность симптомов, частота обострений, тяжесть вентиляционных нарушений, легочная гипертензия,

системные проявления, поражение органов-мишеней, состояние микроциркуляции [8, 9]. Многие молекулы, участвующие в воспалении и оксидативном стрессе, компоненты эндотелиальной дисфункции, белки острой фазы могут быть предикторами и биомаркерами значимых исходов ХОБЛ и АГ [10].

Для оценки прогноза у пациентов с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ важным является определение наиболее значимых предикторов общей и сердечно-сосудистой выживаемости, что и определило цель нашего исследования.

**Цель исследования** — на основе изучения клинико-функциональных и молекулярных маркеров оценить прогноз и определить наиболее значимые предикторы общей и сердечно-сосудистой выживаемости пациентов с фенотипом хронической обструктивной болезни легких в сочетании с артериальной гипертензией.

**Материал и методы.** На базе ГБУЗ НСО ГКБ № 2 (г. Новосибирск) в течение 2011—2016 гг. проведено одноцентровое проспективное когортное наблю-

дательное исследование, включающее 360 пациентов: 135 — больные с ХОБЛ с коморбидной АГ; 108 — больные с ХОБЛ без АГ; 117 — больные АГ без ХОБЛ. Контрольную группу составили условно здоровые лица ( $n=99$ ). Диагноз ХОБЛ устанавливали на основании критериев GOLD (2016), эссенциальную артериальную гипертензию диагностировали на основании критериев ESH/ESC (2013). В фенотипе ХОБЛ в сочетании с АГ выделены два молекулярных эндотипа: первый — с частыми обострениями, второй — с редкими обострениями.

Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, факторам риска, длительности заболеваний. Исходная характеристика больных представлена в *табл. 1*.

Критерии включения и исключения представлены в *табл. 2*.

Всем пациентам проводились оценка жалоб, анамнеза, физикальное обследование, тестирование: тест 6-минутной ходьбы (ТШХ), вопросник Британского медицинского совета (mMRC), COPD

Т а б л и ц а 1

Клиническая характеристика больных

Параметр	ХОБЛ+АГ, $n=135$	ХОБЛ, $n=108$	АГ, $n=117$	Контрольная группа, $n=99$	$p$
Возраст, лет	54,5±8,65	52,5±7,81	55,4±8,72	51,3±6,68	0,09
Пол:					
мужчин, %	69,6	69,4	77,8	70,7	0,11
женщин, %	30,4	30,6	22,2	29,3	0,12
Курящих, $n$ (%)	120 (89)	92 (85)	101 (86)	87 (88)	0,8
Индекс, пачка-лет для курящих	13,5±4,17	14,9±3,36	12,8±4,02	12,7±3,95	0,6
Длительность АГ, лет	6,4±0,22	Неприменимо	6,5±0,24	Неприменимо	
Длительность ХОБЛ, лет	6,7±0,19	6,5±0,22	Неприменимо	Неприменимо	0,1

Т а б л и ц а 2

Критерии включения в исследование и критерии исключения

Критерии включения	Критерии исключения
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. В страту ХОБЛ и АГ — диагноз ХОБЛ, соответствующий критериям GOLD 2017, и одновременно диагноз эссенциальной АГ, соответствующий критериям ESH/ESC (2013) [Mancia G. et al., 2013]; в страту ХОБЛ — диагноз ХОБЛ, соответствующий критериям GOLD 2017, и отсутствие диагноза АГ; в страту АГ — диагноз АГ, соответствующий критериям ESH/ESC (2013) [Mancia G. et al., 2013], и отсутствие диагноза ХОБЛ (GOLD 2017), контрольная группа — отсутствие острых или хронических заболеваний, либо значимых врожденных дефектов.</li> <li>2. Легкое и средней тяжести ограничение воздушного потока по GOLD для больных с ХОБЛ (GOLD 2017).</li> <li>3. Мужчины и женщины в возрасте от 18 до 80 лет.</li> <li>4. Информированное согласие на участие в исследовании</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Отсутствие информированного согласия больного.</li> <li>2. Другие, кроме ХОБЛ, заболевания бронхолегочной системы (бронхиальная астма как основной диагноз, туберкулез легких, бронхоэктатическая болезнь, муковисцидоз, интерстициальные болезни легких).</li> <li>3. Состояния, кроме ХОБЛ, сопровождающиеся развитием эозинофилии.</li> <li>4. Другие, кроме ХОБЛ, воспалительные заболевания (включая аутоиммунные и активные очаги хронической инфекции, паразитозы).</li> <li>5. ВИЧ-инфекция.</li> <li>6. Рак легкого или злокачественное новообразование любой другой локализации.</li> <li>7. Профессиональные заболевания органов дыхания.</li> <li>8. Вторичная артериальная гипертензия.</li> <li>9. Левожелудочковая сердечная недостаточность IIA, IIB, III стадии по классификации Стражеско — Василенко.</li> <li>10. Пороки сердца.</li> <li>11. Ишемическая болезнь сердца.</li> <li>12. Другие, кроме ХОБЛ, состояния, вызывающие легочную гипертензию.</li> <li>13. Изменение статуса курения в течение 8 нед до включения в исследование.</li> <li>14. Неспособность понимать и выполнять требования протокола исследования.</li> <li>15. Наличие противопоказаний к диагностическим процедурам, предусмотренным протоколом исследования</li> </ol>

Assessment Test (CAT), спирографическое исследование [объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>) и форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ)]; анализ газов крови [напряжение парциального давления кислорода (PaO<sub>2</sub>), углекислого газа (PaCO<sub>2</sub>)]; бодиплетизмография, биоимпедансометрия, рентгенография органов грудной клетки, электрокардиография, доплерэхокардиография, суточное мониторирование артериального давления (АД), ультразвуковое исследование (УЗИ) сонных артерий, оценка молекул воспалительных процессов, маркеров оксидативного стресса и дисфункции эндотелия. Дизайн исследования представлен на *рис. 1*.

Тяжесть симптомов оценивали с использованием стандартных анкет modified Medical Research Council и COPD Assessment Test. Для оценки толерантности к физической нагрузке выполняли тест 6-минутной ходьбы согласно стандарту ATS. Регистрировали частоту «больших» сердечно-сосудистых событий, под которыми понимали внезапную сердечно-сосудистую смерть, смерть по причине коронарной патологии или нарушения мозгового кровообращения, нефатальные инфаркты миокарда, нефатальные инсульты.

Для исследования эндотипов ХОБЛ в сыворотке крови определяли уровень молекул, участвующих в процессах воспаления и репарации тканей: фактора некроза опухоли альфа; интерлейкина 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ); моноцитарного хемотаксического белка 1 (MCP-1), макрофагального белка воспаления 1 альфа (MIP-1 $\alpha$ ); фактора, ингибирующего миграцию макрофагов (MIF), стимулирующего макрофаги (MSP); матриксных металлопротеиназ 1-й, 2-й и 9-й изоформ (MMP-1, MMP-2, MMP-9). Были исследованы маркеры оксидативного стресса: общий антиоксидантный статус, медь/цинкзависимые концентрации свободных радикалов, 8-изо-простагландин F<sub>2 $\alpha$</sub> , 8-гидрокси-2-дезоксигуанозин. Проведено изучение маркеров эндотелиальной дисфункции: уротензина 2, эндотелина 1; компонентов РААС: ангиотензина 1, ангиотензина 2; фактора, ингибируемого АФП

N-ацетил Ser-Asp-Lys-Pro. Исследование содержания цитокинов и хемокинов 8-изо-простагландин F<sub>2 $\alpha$</sub>  (8-изо-PGF<sub>2 $\alpha$</sub> ), компонентов РААС, вазоактивных пептидов, эндотелиальных факторов проведено методом твердофазного иммуноферментного анализа «сэндвич»-типа (ELISA) на иммуноферментном 8-канальном планшетном фотометре, стандартная длина волны измерения — 450 нм, наборами фирм-производителей.

**Статистическая обработка данных** проведена с использованием программы SPSS 24. Критический уровень значимости  $p=0,05$ . Для определения соответствия данных нормальному распределению использован метод Колмогорова — Смирнова. Методы описательной статистики — средняя и стандартная ошибка средней, данные представлены в виде  $M \pm m$  для непрерывных переменных, доли для качественных переменных. Для определения различий между исследуемыми группами по номинальным переменным применяли критерий  $\chi^2$ . Методом множественного регрессионного анализа выявлены наиболее значимые ассоциации клинико-функциональных характеристик ХОБЛ, клинико-функциональных характеристик АГ, параметров микроциркуляции, молекулярных факторов, составляющих реакцию воспаления, компонентов оксидативного стресса, эндотелиальных факторов, компонентов РААС с коморбидной формой патологии ХОБЛ и АГ, ХОБЛ и АГ с тяжелой ЛГ, ХОБЛ и АГ с частыми обострениями. Для анализа событий с учетом времени до их наступления применяли метод анализа выживаемости Каплана — Мейера (различия между группами — критерий Гехана), для оценки влияния параметра на вероятность наступления события в единицу времени — регрессионный метод пропорциональных рисков Кокса.

**Биоэтика.** Дизайн исследования и текст информированного согласия утверждены локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» и ГБУЗ НСО ГКБ № 2.

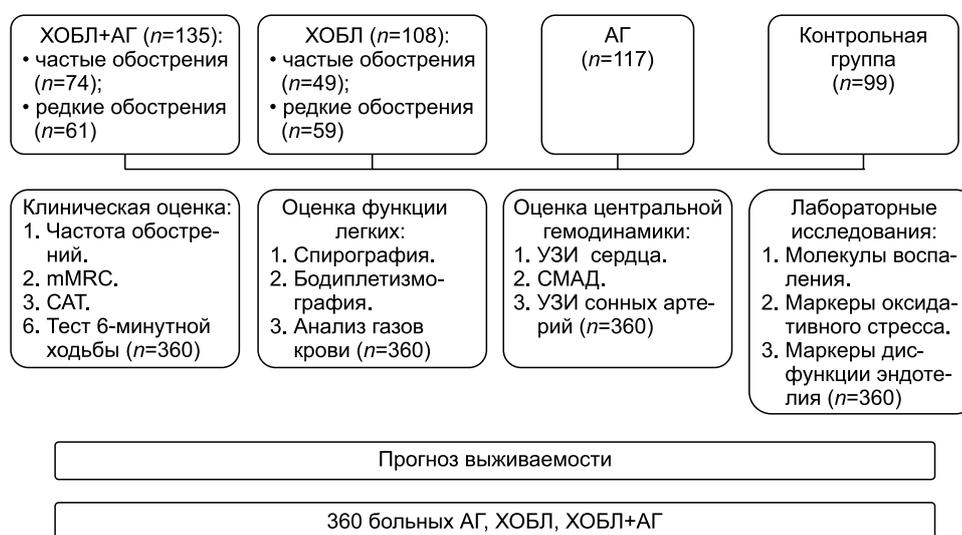


Рис. 1. Дизайн исследования

**Результаты и их обсуждение.** Анализ симптомов ХОБЛ по вопроснику mMRC показал, что тяжесть симптомов была выше у больных с коморбидной патологией, чем без таковой, составив (2,0±0,04) балла и (1,5±0,06) балла соответственно ( $p<0,05$ ). Доля больных с тяжелой одышкой (mMRC 2—4 балла) в группе ХОБЛ и АГ составляла 121 (90%) человек, тогда как в группе ХОБЛ без АГ — 59 (55%) ( $p<0,05$ ). У больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ оказалась ниже толерантность к физической нагрузке: результат ТШХ составил (357,9±3,06) м, тогда как в группе ХОБЛ без АГ — (391,9±2,93) м ( $p<0,05$ ). Данные представлены в табл. 3.

Результаты оценки состояния функции легких, по данным спирометрии, бодиплетизмографии и газового состава артериальной крови, представлены в табл. 4.

Показатели остаточного объема легких (ООЛ) и ООЛ/ОЕЛ (общая емкость легких, ОЕЛ) оказались значимо выше в группе больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ по сравнению с ХОБЛ ( $p<0,05$ ), что свидетельствует о более высокой динамической и статической легочной гиперинфляции и может объяснить тяжелую одышку и низкую толерантность к физической нагрузке у данной группы пациентов. Парциальное напряжение кислорода в артериальной крови было значимо меньше в группе с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ по сравнению с группой ХОБЛ, тогда как различий парциального давления углекислого газа и рН выявлено не было. Показатели статической гиперинфляции (ООЛ и ООЛ/ОЕЛ) были наибольшими в подгруппе ХОБЛ с частыми обострениями и АГ ( $p<0,05$ ), не различа-

ясь между подгруппами ХОБЛ с частыми и редкими обострениями.

По данным оценки компонентного состава тела методом биоимпедансометрии в группе фенотипа ХОБЛ в сочетании с АГ определено наиболее низкое значение активно-клеточной массы (109,3±13,62)% в подгруппе с частыми обострениями и (114,3±11,54)% в подгруппе с редкими обострениями, что достоверно отличалось от показателей других исследуемых групп.

При ультразвуковом исследовании сердца значения среднего давления в легочной артерии (СДЛА) и легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) были выше в группе с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ по сравнению с аналогичными показателями других групп ( $p<0,05$ ). Толщина передней стенки правого желудочка оказалась незначительно больше у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ, время изоволюметрического расслабления правого желудочка оказалось большим у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ по сравнению с больными с ХОБЛ (табл. 5).

Молекулярный эндотип ХОБЛ в сочетании с АГ представляет собой наибольшее из всех исследуемых групп повышение концентраций компонентов РААС, маркеров оксидативного стресса концентрации свободных радикалов, перекисей липидов, продуктов окисления белков, маркеров эндотелиальной дисфункции ( $p<0,05$ ). Эндотип ХОБЛ с частыми обострениями в сочетании с АГ характеризуется наиболее высокими концентрациями провоспалительных, вазоконстрикторных, прокоагулянтных, профиброзных факторов, маркеров высокой активности окислительных реакций (табл. 6).

Таблица 3

Симптомы и толерантность к физической нагрузке при ХОБЛ в зависимости от коморбидности с АГ

Показатель	АГ+ХОБЛ (n=135)		ХОБЛ (n=108)		p
	Частые обострения ХОБЛ (n=74)	Редкие обострения ХОБЛ (n=61)	Частые обострения ХОБЛ (n=49)	Редкие обострения ХОБЛ (n=59)	
mMRC, баллы	2,0±0,03	1,9±0,08	2,0±0,04	1,2±0,08	<0,0001 <sup>1,3,5</sup>
ТШХ, м	357,5±2,70	358,4±6,06	383,3±2,77	399,0±4,74	<0,0001 <sup>1,2,3,5</sup>

*Примечание:* <sup>1</sup>различия достоверны между группами ХОБЛ+АГ и ХОБЛ; <sup>2</sup>различия достоверны между группами ХОБЛ с частыми обострениями и АГ+ХОБЛ с частыми обострениями; <sup>3</sup>различия достоверны между группами ХОБЛ с редкими обострениями и АГ+ХОБЛ с редкими обострениями; <sup>4</sup>различия достоверны между группами ХОБЛ с частыми обострениями и ХОБЛ с редкими обострениями.

Таблица 4

Вентиляционная функция легких у больных с ХОБЛ в зависимости от коморбидности с АГ

Показатель	АГ+ХОБЛ (n=135)		ХОБЛ (n=108)		p
	Частые обострения ХОБЛ (n=74)	Редкие обострения ХОБЛ (n=61)	Частые обострения ХОБЛ (n=49)	Редкие обострения ХОБЛ (n=59)	
ООЛ, %	177,0±1,37	168,2±0,65	164,0±0,45	163,3±0,63	<0,0001 <sup>2,3,4,5</sup>
ОЕЛ, %	131,2±0,40	131,9±0,81	132,9±0,31	127,3±0,17	<0,0001 <sup>6</sup>
ООЛ/ОЕЛ	49,2±0,68	42,2±0,41	40,3±0,33	39,7±0,43	<0,0001 <sup>2,3,4,5</sup>
PaO <sub>2</sub> , мм рт.ст.	76,7±0,48	73,5±1,24	84,2±0,79	84,7±0,66	<0,0001 <sup>2,3,4</sup>

*Примечание:* <sup>1</sup> различия достоверны между всеми группами; <sup>2</sup> различия достоверны между группами ХОБЛ+АГ и ХОБЛ; <sup>3</sup> различия достоверны между группами ХОБЛ с частыми обострениями и АГ+ХОБЛ с частыми обострениями; <sup>4</sup> различия достоверны между группами ХОБЛ с редкими обострениями и АГ+ХОБЛ с редкими обострениями; <sup>5</sup> различия достоверны между группами ХОБЛ с частыми обострениями и АГ и ХОБЛ с редкими обострениями и АГ; <sup>6</sup> различия достоверны между группами ХОБЛ с частыми обострениями и ХОБЛ с редкими обострениями.

Параметры гемодинамики малого круга кровообращения у больных с ХОБЛ в зависимости от коморбидности с АГ

Показатель	АГ+ХОБЛ (n=135)		ХОБЛ (n=108)		p
	Частые обострения ХОБЛ (n=74)	Редкие обострения ХОБЛ (n=61)	Частые обострения ХОБЛ (n=49)	Редкие обострения ХОБЛ (n=59)	
СДЛА, мм рт.ст.	25,4	31,7	21,3±8,54	19,7±7,54	<0,0001 <sup>1,2,3</sup>
ЛСС, дин/с/см <sup>5</sup>	211,8±10,96	235,7±16,29	146,8±10,10	128,9±8,64	<0,0001 <sup>1,2,3</sup>
Толщина передней стенки правого желудочка, мм	4,3±0,43	4,6±0,61	4,3±0,20	4,2±0,21	=0,09
IVRT*, мс	75,0±2,17	75,8±0,18	70,1±0,14	70,3±0,22	<0,0001 <sup>2,3,4,5</sup>

Примечания: <sup>1</sup> различия достоверны между группами ХОБЛ+АГ и ХОБЛ; <sup>2</sup> различия достоверны между группами ХОБЛ с редкими обострениями и АГ+ХОБЛ с редкими обострениями; <sup>3</sup> различия достоверны между группами ХОБЛ с частыми обострениями и АГ+ХОБЛ с редкими обострениями и АГ; \* IVRT — время изоволюмической релаксации левого желудочка.

Таблица 6

Концентрация цитокинов, протеиназ, антипротеиназ, острофазовых белков, маркеров оксидативного стресса, дисфункции эндотелия и активации РААС в плазме и сыворотке крови у больных с ХОБЛ в зависимости от коморбидности с АГ

Молекулярный маркер	АГ+ХОБЛ (n=135)		ХОБЛ (n=108)		АГ (n=117)	Контроль (n=99)
	Частые обострения ХОБЛ (n=74)	Редкие обострения ХОБЛ (n=61)	Частые обострения ХОБЛ (n=49)	Редкие обострения ХОБЛ (n=59)		
МСР-1, пг/мл	174,6±1,23*	165,0±1,35*	165,6±0,74*	160,3±0,71*	149,6±0,61	137,1±0,50*
МІР-1β, пг/мл	47,3±0,48*	45,9±0,22*	45,9±0,29*	45,3±0,39*	38,1±0,18	38,0±0,16
ММР-9, нг/мл	0,22±0,011*	0,20±0,008*	0,24±0,01*	0,26±0,01*	0,17±0,01	0,14±0,01
8-изо-PGF2α, пг/мл	28,4±0,64*	27,0±1,20*	19,8±0,47*	18,4±0,49*	13,3±0,36*	8,0±0,15
Уротензин 2, нг/мл	0,46±0,009*	0,45±0,011*	0,40±0,012*	0,40±0,01*	0,43±0,01*	0,18±0,01
Ангиотензин 1, пг/мл	48,65±0,550*	49,65±0,611*	28,72±0,75*	27,85±0,674*	37,11±0,65*	21,63±0,51
Ангиотензин 2, пг/мл	15,12±0,385*	17,68±0,562*	10,11±0,19*	9,85±0,17*	13,71±0,22*	9,76±0,14
Фактор, ингибируемый АПФ, нмоль/л	1,80±0,047*	1,69±0,045*	2,60±0,05*	2,69±0,04*	1,73±0,03*	2,61±0,03

Примечание: \*различия достоверны с показателем группы контроля.

При стратификации по частоте обострений (рис. 2.) наименьшей была выживаемость в группе пациентов с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ с редкими обострениями ХОБЛ — 87,1%, в подгруппе с частыми обострениями ХОБЛ — 92,2%.

Регрессионный анализ показал качественное отличие факторов, ассоциированных с выживаемостью больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ: предикторами общей и сердечно-сосудистой выживаемости были гипоксемия (PaO<sub>2</sub>), а также клинико-функциональные показатели и симптомы, патогенетически взаимосвязанные с гипоксемией [ТШХ, mMRC, активно-клеточная масса (АКМ), ООЛ, ООЛ/ОЕЛ, СДЛА, ЛСС], толщина передней стенки правого желудочка, IVRT правого желудочка.

**Выводы.** Наименьшая общая выживаемость и выживаемость, обусловленная наличием сердечно-сосудистых заболеваний, наблюдается у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ с частыми обострениями. У больных при фенотипе ХОБЛ в сочетании с АГ наиболее значимыми предикторами общей пятилетней выживаемости являются параметры, характеризующие гипоксемию, нарушение микроциркуляции, гиперактивацию РААС и системное вос-

паление: ТШХ, mMRC, АКМ, ООЛ, ООЛ/ОЕЛ, СДЛА, ЛСС, толщина передней стенки правого желудочка, IVRT правого желудочка, PaO<sub>2</sub>, уротензина 2, ангиотензина 1, ангиотензина 2 и фактора, ингибируемого АПФ, МСР-1, МІР-1β, ММР-9, и продукта перекисного окисления липидов 8-изо-PGF2α.

Исследование среднего давления в легочной артерии, структуры и функции правых отделов сердца, показателей легочной гиперинфляции и базальной микроциркуляции и частоты обострений ХОБЛ представляется важным для прогнозирования пятилетней сердечно-сосудистой выживаемости пациентов с ХОБЛ в сочетании с АГ. У больных данного фенотипа рекомендовано исследовать: PaO<sub>2</sub>, ТШХ, mMRC, АКМ, ООЛ, ООЛ/ОЕЛ, СДЛА, ЛСС, толщину передней стенки правого желудочка, IVRT правого желудочка, уротензин 2, ангиотензин 1 и 2, фактор, ингибируемый АПФ, МСР-1, МІР-1β, ММР-9, и 8-изо-PGF2α для прогнозирования общей пятилетней выживаемости.

**Прозрачность исследования.** Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и Министерства образования, науки и инновационной политики Новосибирской области в рамках научного проекта № №77-44-540009 p\_a.

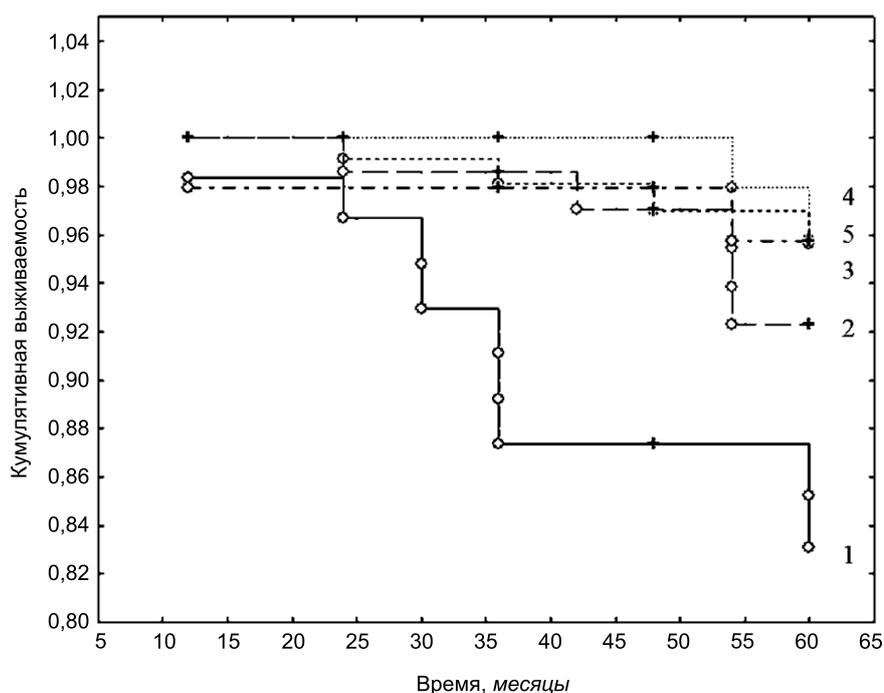


Рис. 2. Пятилетняя выживаемость в связи с наличием сердечно-сосудистой патологии. Стратификация по частоте обострений.

Примечание: + — цензурированный случай; ○ — завершённый случай; 1 — ХОБЛ с редкими обострениями и АГ; 2 — ХОБЛ с частыми обострениями и АГ; 3 — ХОБЛ с редкими обострениями; 4 — ХОБЛ с частыми обострениями; 5 — АГ

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Updated 2017). — URL: <http://www.goldcopd.com> (дата обращения: 27.05.2017).
2. Ремоделирование сердца при хронической обструктивной болезни легких с разной степенью легочной гипертензии при применении ингибиторов АПФ / А.А. Некрасов, А.Н. Кузнецов, О.В. Мельниченко, Т.И. Кабанова // Пульмонология. — 2012. — № 2. — С.52—55.
3. Treatable traits: toward precision medicine of chronic airway diseases / A. Agusti, E. Bel, M. Thomas [et al.] // Eur. Respir. J. — 2016. — Vol. 47. — P.410—441.
4. Negewo, N.A. COPD and its comorbidities: Impact, measurement and mechanisms / N.A. Negewo, P.G. Gibson, V.M. McDonald // Respirology. — 2015. — Vol. 20 (8). — P.1160—1171.
5. Диагностика и лечение пациентов с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Российского респираторного общества) / И.Е. Чазова, А.Г. Чучалин, К.А. Зыков [и др.] // Системные гипертензии. — 2013. — Т. 10. — С.5—34.
6. Cytokine inhibition in the treatment of COPD / G. Caramori, I.M. Adcock, A. Di Stefano, K.F. Chung // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. — 2014. — Vol. 28 (9). — P.397—412.

7. The roles of myeloperoxidase in coronary artery disease and its potential implication in plaque rupture / N. Teng, G.J. Maghzal, J. Talib [et al.] // Redox Rep. — 2016. — Vol. 25. — P.1—23.
8. Перспективы фармакотерапии хронической обструктивной болезни легких: возможности комбинированных бронходилататоров и место ингаляционных глюкокортикостероидов. Заключение совета экспертов / С.Н. Авдеев, З.Р. Айсанов, А.С. Белевский [и др.]. — Пульмонология. — 2016. — Т. 26, № 1. — С.65—72.
9. Microvascular Function Contributes to the Relation Between Aortic Stiffness and Cardiovascular Events: The Framingham Heart Study / L.L. Cooper, J.N. Palmisano, E.J. Benjamin [et al.] // Circ. Cardiovasc. Imaging. — 2016. — Vol. 9 (12). — P.004979 (doi: 10.1161/CIRCIMAGING.116.004979).
10. Biomarkers of progression of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) / J.G. Shaw, A. Vaughan, A.G. Dent [et al.] // J. Thorac. Dis. — 2014. — Vol. 6 (11). — P.1532—1547.

## REFERENCES

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2017: URL: <http://www.goldcopd.com> (date accessed: 27.05.2017)
2. Nekrasov AA, Kuznetsov AN, Melnichenko OV, Kabanova TI. Remodelirovanie serdca pri hronicheskoy obstruktivnoj bolezni legkih s raznoj stepen'ju legochnoj gipertenzii pri primenenii ingibitorov APF [Cardiac Remodeling in chronic obstructive pulmonary disease with different degree of pulmonary hypertension with the use of ACE inhibitors]. Pulmonology [Pul'monologija]. 2012; 2: 52-55.
3. Agusti A, Bel E, Thomas M et al. Treatable traits: toward precision medicine of chronic airway diseases. Eur Respir J. 2016; 47: 410-441.

4. Negewo NA, Gibson PG, McDonald VM. Itscomorbidities and COPD: Impact, measurementandmechanisms. *Respirology*. 2015; 20 (8): 1160-1171.
5. Chazova IE, Chuchalin AG, Zыkov KA et al. Diagnostika i lechenie pacientov s arterial'noj gipertoniej i hronicheskoy obstruktivnoj bolezni legkih (Rekomendacii Rossijskogo medicinskogo obshhestva po arterial'noj gipertonii i Rossijskogo respiratornogo obshhestva) [The Diagnosis and treatment of patients with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease (Recommendations of the Russian medical society on arterial hypertension and Russian respiratory society)]. *Systemic Hypertension [Sistemnye Gipertenzii]*. 2013; 10: 5–34.
6. Caramori G, Adcock IM, Di Stefano A, Chung KF. Cytokine inhibition in the treatment of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014; 28; 9: 397-412.
7. Teng N, Maghzal GJ, Talib J et al. The roles of myeloperoxidase in coronary artery disease and its potential implication in plaque rupture. *Redox Rep*. 2016; 25: 1-23.
8. Avdeev SN, Asanov ZR, Belevskiy AS. Perspektivy farmakoterapii hronicheskoy obstruktivnoj bolezni legkih: vozmozhnosti kombinirovannyh bronhodilatorov i mesto ingaljacionnyh gljukokortikosteroidov. Zaključenje Soveta jekspertov [Prospects for pharmacotherapy of chronic obstructive pulmonary disease: possibilities of combined bronchodilators and inhaled glucocorticosteroids place: the conclusion of the Council of experts. *Pulmonology*]. *Pulmonology [Pul'monologija]*. 2016; 26 (1): 65-72.
9. Cooper LL, Palmisano JN, Benjamin EJ et al. Microvascular Function Contributes to the Relation Between Aortic Stiffness and Cardiovascular Events: The Framingham Heart Study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016; 9 (12): e00497. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.116.004979
10. Shaw JG, Vaughan A, Dent AG, O'hare PE et al. Biomarkers of progression of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *J Thorac Dis*. 2014; 6 (11): 1532-1547.