Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Уклистая Татьяна Ароновна

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ПАТОЛОГИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ: ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ, ПРОГНОЗИРОВАНИЕ, ПУТИ ОПТИМИЗАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ

14.01.04 – Внутренние болезни

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научные консультанты:
Полунина Ольга Сергеевна
доктор медицинских наук, профессор
Галимзянов Халил Мингалиевич
доктор медицинских наук, профессор

АСТРАХАНЬ-2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 17
1.1. Хроническая обструктивная болезнь легких и кардиоваскулярная патология: распространенность, медицинское и социальное значение 17
1.2. Представления о ремоделировании сердца и характере кардиоваскулярной патологии при хронической обструктивной болезни легких 20
1.2.1. Структурное и функциональное состояние сердечно-сосудистой системы при изолированной хронической обструктивной болезни легких 20
1.2.2. Особенности течения кардиоваскулярной патологии при хронической обструктивной болезни легких 25
1.3. Факторы, участвующие в формировании кардиоваскулярной патологии при хронической обструктивной болезни легких 29
1.3.1. Роль системного воспаления 30
1.3.2. Роль оксидативного стресса 37
1.3.3. Роль нейрогуморальных нарушений 41
1.3.4. Роль генетических факторов 43
1.3.5. Роль инфекционного фактора 56
1.4. Возможности прогнозирования течения хронической обструктивной болезни легких и формирования кардиоваскулярной патологии 60
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ 65
2.1. Дизайн исследования 65
2.2. Методы обследования 68
2.2.1. Лабораторные методы исследования 69
2.2.2. Инструментальные методы обследования 71
2.3. Статистический анализ данных 76
2.4. Характеристика лиц, отобранных на второй этап исследования 78
2.5. Характеристика больных, включенных в третий и четвертый этапы исследования 85
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-СТАТИСТИЧЕСКИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ И ТЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ ПРИ ХОБЛ (ПО ДАННЫМ РЕТРОСПЕКТИВНОГО АНАЛИЗА МЕДИЦИНСКИХ КАРТ СТАЦИОНАРНЫХ БОЛЬНЫХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ ГОРОДСКОЙ БОЛЬНИЦЫ) 87
СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ. 94
ГЛАВА 4. ХРОНИЧЕСКОЕ ЛЕГОЧНОЕ СЕРДЦЕ У БОЛЬНЫХ ИЗОЛИРОВАННОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ: КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ
4.1. Спектр микробной флоры мокроты и инфицированность Chlamydophila pneumoniae у больных изолированной хронической обструктивной болезнью легких, осложненной хроническим легочным сердцем 95

4.2. Содержание провоспалительных цитокинов в крови и маркеров состояния системы «перекисное окисление липидов - антиоксиданты» у больных изолированной хронической обструктивной болезнью легких, осложненной хроническим легочным сердцем 97
4.3. Кардиогемодинамические нарушения у больных изолированной хронической обструктивной болезнью легких, осложненной хроническим легочным сердцем, и их взаимосвязь с показателями системного воспаления - 100
4.3.1. Структурные и функциональные изменения правых и левых отделов сердца по данным эхокардиоскопии 100
4.3.2. Нарушения ритма сердца и параметры вариабельности ритма сердца по данным суточного мониторирования ЭКГ 107
4.3.3. Микроциркуляторные нарушения по данным лазерной допплеровской флоуметрии 110
4.4. Исследование полиморфных маркеров ряда генов у больных изолированной хронической обструктивной болезнью легких - 113
4.4.1. Полиморфизм генов IL-1β, TNF-α, каталазы, ACE, AGT2R1 у практически здоровых лиц и больных хронической обструктивной болезнью легких жителей Астраханской области 113
4.4.2. Анализ ассоциации полиморфных вариантов генов IL-1β, TNF-α, каталазы, ACE, AGT2R1 у практически здоровых лиц и больных хронической обструктивной болезнью легких с показателями цитокинового статуса и состояния системы «перекисное окисление липидов - антиоксиданты» 117
4.4.3. Анализ ассоциации полиморфных вариантов генов IL-1β, TNF-α, каталазы, ACE, AGT2R1 с параметрами структурного и функционального состояния сердечно-сосудистой системы у больных хронической обструктивной болезнью легких 119
ГЛАВА 5. ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ: КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ 126
5.1. Спектр микробной флоры мокроты и инфицированность Chlamydophila pneumoniae у больных хронической обструктивной болезнью легких при сочетании с ишемической болезнью сердца 127
5.2. Содержание провоспалительных цитокинов в крови, маркеров состояния системы «перекисное окисление липидов – антиоксиданты» и показатели липидного спектра крови у больных хронической обструктивной болезнью легких при сочетании с ишемической болезнью сердца 128
5.3. Кардиогемодинамические нарушения у больных хронической обструктивной болезнью легких при сочетании с ишемической болезнью сердца и их взаимосвязь с показателями системного воспаления 133
5.3.1. Структурные и функциональные изменения правых и левых отделов сердца по данным эхокардиоскопии 133

5.3.2. Нарушения ритма сердца и параметры вариабельности ритма сердца по данным суточного мониторирования ЭКГ 139
5.3.3. Микроциркуляторные нарушения по данным лазерной допплеровской флоуметрии 142
5.4. Исследование полиморфных маркеров ряда генов у больных хронической обструктивной болезнью легких при сочетании с ишемической болезнью сердца 144
5.4.1. Полиморфизм генов IL-1β, TNF-α, каталазы, ACE, AGT2R1, APOE у больных хронической обструктивной болезнью легких при сочетании с ишемической болезнью сердца 144
5.4.2. Анализ ассоциации полиморфных вариантов генов IL-1β, TNF-α, каталазы, ACE, AGT2R1 у больных хронической обструктивной болезнью легких при сочетании с ишемической болезнью сердца с показателями цитокинового статуса, состояния системы «перекисное окисление липидов – антиоксиданты» и липидного спектра крови 149
5.4.3. Анализ ассоциации полиморфных вариантов генов IL-1β, TNF-α, каталазы, ACE, AGT2R1 с параметрами структурного и функциональным состоянием сердечно-сосудистой системы у больных хронической обструктивной болезнью легких при сочетании с ишемической болезнью сердца 154
ГЛАВА 6. АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ: КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ 163
6.1. Спектр микробной флоры мокроты и инфицированность Chlamydophila pneumoniae у больных хронической обструктивной болезнью легких при сочетании с артериальной гипертонией 164
6.2. Содержание провоспалительных цитокинов в крови, маркеров состояния системы «перекисное окисление липидов - антиоксиданты» и показатели липидного спектра крови у больных хронической обструктивной болезнью легких при сочетании с артериальной гипертонией 165
6.3. Кардиогемодинамические нарушения у больных хронической обструктивной болезнью легких при сочетании с артериальной гипертонией и их взаимосвязь с показателями системного воспаления 169
6.3.1. Структурные и функциональные изменения правых и левых отделов сердца по данным эхокардиоскопии 169
6.3.2. Показатели суточного мониторирования артериального давления 174
6.3.3 Микроциркуляторные нарушения по данным лазерной допплеровской флоуметрии - 179
6.4. Исследование полиморфных маркеров ряда генов у больных хронической обструктивной болезнью легких при сочетании с артериальной гипертонией 181
6.4.1. Полиморфизм генов IL-1β, TNF-α, каталазы, ACE, AGT2R1 у больных хронической обструктивной болезнью легких при сочетании с артериальной гипертонией 181

6.4.2. Анализ ассоциации полиморфных вариантов генов IL-1β, TNF-α, каталазы, ACE, AGT2R1 у больных хронической обструктивной болезнью легких при сочетании с артериальной гипертонией с показателями цитокинового статуса, состояния системы «перекисное окисление липидов - антиоксиданты» 185
6.4.3. Анализ ассоциации полиморфных вариантов генов IL-1β, TNF-α, каталазы, ACE, AGT2R1 с параметрами структурного и функционального состояния сердечно-сосудистой системы у больных хронической обструктивной болезнью легких при сочетании с артериальной гипертонией 188
ГЛАВА 7. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ И РЕЗУЛЬТАТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ 200
7.1. Влияние генетических факторов на результативность стандартной бронхолитической терапии у больных изолированной хронической обструктивной болезнью легких 200
7.2. Влияние генетических факторов на результативность стандартной бронхолитической терапии в сочетании с антагонистом рецептора ангиотензина II у больных хронической обструктивной болезнью легких, осложненной хроническим легочным сердцем 207
ГЛАВА 8. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНОГО РИСКА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ 214
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ 230
ВЫВОДЫ 259
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 262
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 263
ЛИТЕРАТУРА 264

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – мультифакторное распространенное заболевание человека со сложным механизмом формирования отдельных фенотипов, имеющее важное медико-социальное значение в связи с высоким уровнем заболеваемости и смертности от него, а также длительными периодами временной нетрудоспособности, частой инвалидизацией, высокой стоимостью лечения пациентов [9; 73; 298; 309; 310; 350; 392; 409]. Среди лиц старше 40 лет ХОБЛ встречается у 8,2%–10,1%, старше 65 – у 14,2%, сочетаясь в 56,6%–71,4% случаев с кардиоваскулярными заболеваниями [8; 108; 115; 211; 255; 309; 352; 365]. Через 10 лет каждый четвертый больной ХОБЛ становится инвалидом, при этом продолжительность их жизни составляет около 8 лет [116; 141]. От ХОБЛ ежегодно умирает 2,75 миллионов человек, а к 2020 году она может занять третье место среди ведущих причин смерти человека после инсульта и инфаркта миокарда [12; 126; 255; 309; 362; 367; 375; 400]. В России показатели распространенности ХОБЛ неоднородны и достигают 16 на 1000 населения, а смертность – от 11,0 до 20,1 на 100000 населения [96; 250]. За последние годы число больных ХОБЛ в России увеличилось до 16–17 миллионов [235].

Среди больных ХОБЛ регистрируется высокая распространенность сердечной недостаточности, артериальной гипертонии (АГ), аритмий, ишемии миокарда [8; 15; 40; 79; 87; 93; 106; 128; 136; 140; 142; 154; 223; 242; 250; 266; 284; 300; 301; 306; 307; 311; 325; 339; 348; 357; 380; 434; 444]. В среднем, среди пациентов с ХОБЛ АГ диагностируется в 62,2% случаев, ишемическая болезнь сердца (ИБС) – в 27%, атеросклероз сонных артерий – в 43,6% и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – в 23,6% [300]. Согласно данным больших исследований у больных ХОБЛ в 2–3 раза повышен риск смерти от сердечно-сосудистой патологии [8; 46; 298; 311; 348; 399; 430; 437; 440; 443]. У пациентов с ХОБЛ частота госпита-

лизаций, связанных с декомпенсацией сердечно-сосудистых заболеваний, выше, чем с обострением ХОБЛ [8; 88; 300; 399].

В последние годы ХОБЛ рассматривается как системная патология [5; 8; 31; 73; 128; 155; 256; 311; 338; 341; 349; 358; 378; 383; 450; 457; 458]. В качестве системных проявлений при ХОБЛ могут выступать: атеросклероз, АГ, аритмии, хроническое легочное сердце (ХЛС) [5; 8; 106; 128; 308; 338; 349; 378; 448; 452]. Ассоциация ХОБЛ и кардиоваскулярной патологии приводит к синдрому взаимного отягощения и их неблагоприятному течению [7; 8; 39; 54; 110; 125; 140; 222; 311; 348; 399].

Механизмы, инициирующие системное воспаление при ХОБЛ до конца не изучены. Взаимосвязь местного и системного воспаления предположительно осуществляется следующими путями: 1) поступлением свободных радикалов и цитокинов из легких в системную циркуляцию, 2) активацией лейкоцитов крови, либо клеток предшественников, 3) стимуляцией костного мозга и печени провоспалительными медиаторами [5; 155; 457; 442].

В литературе имеются данные, свидетельствующие, о роли инфекции как важном элементе патогенеза воспаления, как при обострении, так и в фазе клинической ремиссии ХОБЛ [47]. Выраженность воспаления зависит в определенной степени от вида инфекционного агента. Не вполне ясной остается значимость атипичных возбудителей при обострении ХОБЛ [36; 85]. Указание на возможную связь некоторых возбудителей, включая хламидий, с сердечно-сосудистой патологией и особенностями ее течения [24; 35; 129; 130; 132; 196; 210; 228; 231; 296; 313; 316; 318; 337; 438] делают актуальными исследования, касающиеся изучения влияния характера инфекционного обострения на формирование сердечно-сосудистых заболеваний при ХОБЛ.

ХОБЛ – заболевание с полигенным характером наследования [69; 114; 141; 298]. При расшифровке генома установлены различные полиморфные варианты ДНК, когда у разных людей в определенном положении находятся разные нуклеотиды. Такие замены могут изменять регуляторные участки генов и, таким обра-

зом, определять количество соответствующего белка, либо могут оказаться сцепленными с другими функционально-значимыми мутациями [70; 237].

Для изучения полигенных заболеваний используется подход с выделением, так называемых генов-кандидатов. Геном-кандидатом называют ген, продукт экспрессии которого может прямо или косвенно участвовать в развитии изучаемой болезни. К генам-кандидатам при ХОБЛ относят гены, кодирующие ферменты систем протеолиза-антипротеолиза, биотрансформации ксенобиотиков, цитокинов [22; 27; 55; 69; 147; 150; 246; 299; 335]. Различия в генах, осуществляющих контроль защитных реакций организма, могут обуславливать характер протекания воспалительного ответа и специфических иммунологических реакций при внедрении патогенов. В первую очередь это касается генов регуляторных молекул, в состав которых входят цитокины [254]. Распространенность однонуклеотидных полиморфизмов неодинакова в различных выборках. Генотип, преобладающий в одной популяции может оказаться минорным в другой, поэтому исследования для каждой этнической и популяционной группы являются уникальными и значимыми [322]. Анализ при ХОБЛ ассоциаций генетических маркеров с характером течения заболевания и его прогнозом является актуальной задачей. Работ по изучению таких ассоциации не много [55; 114; 161; 246; 335].

Прогнозирование формирования сердечно-сосудистой патологии при ХОБЛ представляет актуальную и вместе с тем сложную проблему, поскольку в формировании данной патологии принимают участие большое число различных по степени взаимодействия и взаимовлияния независимых факторов. Наследственность выступает в качестве фактора риска как ХОБЛ, так и сердечно-сосудистых заболеваний, целесообразность использования генетических маркеров при прогнозировании риска развития сердечно-сосудистых нарушений у больных ХОБЛ становится очевидной.

Степень разработанности темы исследования. Несмотря на то, что проблемой сердечно-сосудистой патологии при ХОБЛ занимаются достаточно давно и большой вклад при этом внесли отечественные ученые: С.Н. Авдеев, Т.А. Аксенова, Л.Д. Верткин, Н.Ю. Григорьева, Л.И. Дворецкий, В.С. Задионченко,

Н.И. Кароли, Е.Д. Космачева, Н.А. Кузубова, А.А. Некрасов, С.И.Овчаренко, Р.Г. Оганов, В.И. Павленко, С.А. Прибылов, В.П. Пузырев, А.П. Ребров, О.Н. Титова, А.В Туев, А.Г. Чучалин, И.Е. Чазова, Т.Г. Шаповалова, остается еще много не решенных вопросов. Это, прежде всего, касается не вполне раскрытых механизмов ремоделирования сердечно-сосудистой системы при ХОБЛ. В доступной литературе имеется ограниченное число работ, посвященных разработке диагностических критериев, которые позволили бы с высокой точностью прогнозировать формирование сердечно-сосудистых осложнений и эффективность проводимой терапии при ХОБЛ [26; 29; 93; 122; 123; 267]. Не достаточно информации о возможности использования генетических маркеров с целью прогнозирования характера течения ХОБЛ и ответа на медикаментозную терапию.

Цель исследования: разработка индивидуального подхода прогнозирования предрасположенности к формированию сердечно-сосудистой патологии у больных хронической обструктивной болезни легких, характера ее течения и результативности проводимой фармакотерапии.

Задачи исследования:

1. Изучить частоту встречаемости и структуру кардиоваскулярной патологии у госпитализированных в терапевтическое отделение пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и обозначить имеющиеся тенденции (по данным ретроспективного анализа).

2. Изучить частоту инфекционного обострения и представить его микробиологическую и серологическую характеристику у больных хронической обструктивной болезнью легких, с учетом наличия кардиоваскулярной патологии (хроническое легочное сердце, стабильная ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертония).

3. Определить в крови больных хронической обструктивной болезнью легких с сочетанной кардиоваскулярной патологией (хроническое легочное сердце, стабильная ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертония) уровни провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1β, фактора некроза опухоли-α), показатели оксидативно-антиоксидантного статуса.

4. Провести у больных хронической обструктивной болезнью легких с сочетанной кардиоваскулярной патологией (хроническое легочное сердце, стабильная ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертония) комплексное изучение морфофункционального, электрофизиологического состояния сердечно - сосудистой системы, особенностей регуляции артериального давления (АД) и сопоставить полученные данные с показателями системного воспаления и оксидативного стресса.

5. Охарактеризовать у больных хронической обструктивной болезнью легких с сочетанной кардиоваскулярной патологией (хроническое легочное сердце, стабильная ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертония) распределение генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов, имеющих отношение к различным звеньям патогенеза сердечно-сосудистых нарушений (цитокинового – фактора некроза опухоли-α, интерлейкина-1β; антиоксидантного – каталазы; липидтранспортного – аполипопротеина Е; ренинангиотензинового – ангиотензин-превращающего фермента, рецептора ангиотензина 2 типа 1).

6. Оценить у больных хронической обструктивной болезнью легких с сочетанной кардиоваскулярной патологией (хроническое легочное сердце, стабильная ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертония) связь отдельных полиморфизмов генов, имеющих отношение к различным звеньям патогенеза сердечно-сосудистых нарушений, с показателями системной воспалительной реакции, оксидативного стресса, структурно-функционального состояния сердца.

7. Проанализировать клинико-функциональную эффективность применения стандартной бронхолитической терапии (с использованием тиотропия бромида) и лозартана у больных хронической обструктивной болезнью легких с учетом полиморфизма отдельных генов провоспалительных цитокинов и ренинангиотензиновой системы.

8. Разработать с учетом комплекса клинико-лабораторно-инструментальных параметров статистические модели вероятностного прогнозирования индивидуального риска формирования кардиоваскулярной патологии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких.

Научная новизна исследования:

1. Предлагается решение проблемы прогнозирования развития сердечно-сосудистой патологии (артериальной гипертонии, стабильной стенокардии и хронического легочного сердца) у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких с помощью разработанных статистических моделей, на основе изучения клинико-генетических данных.

2. Сопоставлены данные результатов серологических исследований и микробной флоры у больных хронической обструктивной болезнью легких с наличием различной кардиоваскулярной патологии.

3. Дана одномоментная комплексная оценка состояния сердечно-сосудистой системы у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с кардиоваскулярной патологией по данным инструментальных методов исследования в сопоставлениях с рядом показателей, характеризующих системное воспаление и оксидативный стресс, и установлены особенности структурно-функционального ремоделирования сердечно-сосудистой системы в зависимости от характера сердечно-сосудистой патологии.

В этнически однородных группах больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с сердечно-сосудистой патологией коренных жителей Астраханской области получены данные по частоте встречаемости генотипов и аллелей полиморфных вариантов отдельных генов, продукты которых контролируют различные звенья патогенеза сердечно-сосудистых нарушений (цитокинового, антиоксидантного, липидтранспортного, ренинангиотензинового).

Изучено в сравнительном аспекте у больных хронической обструктивной болезнью легких с сердечно-сосудистой патологией влияние генетических полиморфизмов на показатели, отражающие структурно-функциональное состояние сердца, состояние антиоксидантной защиты, активность системного воспаления.

Дано обоснование необходимости определения полиморфизмов C-262T гена каталазы и A1166C гена AGT2R1 при проведении терапии у больных хронической обструктивной болезнью легких для прогнозирования ее эффективности.

Установлено, что с неблагоприятным течением хронической обструктивной болезни легких наиболее значимо связан комплекс полиморфных генетических маркеров воспаления и ренинангиотензиновой системы (полиморфизм C3953T гена IL-1β и I/D гена ACE).

Практическая значимость работы. Среди госпитализированных больных хронической обструктивной болезнью легких установлена высокая распространенность сердечно-сосудистой патологии. Проведенное исследование существенно расширяет представления о роли инфекционного и генетических факторов, а также системного воспаления, процессов перекисного окисления липидов в формировании кардиоваскулярной патологии у больных хронической обструктивной болезни лёгких.

Определена целесообразность генотипирования полиморфизмов C-262T гена каталазы и A1166C гена AGT2R1 для прогнозирования эффективности проводимого медикаментозного лечения у больных при хронической обструктивной болезни легких.

Разработаны модели вероятностного прогнозирования индивидуального риска формирования у больных хронической обструктивной болезнью легких артериальной гипертонии, стабильной ишемической болезнью сердца и хронического легочного сердца. Предложенные модели позволяют повышать эффективность прогноза сердечно-сосудистой патологии и могут быть использованы в лечебно-профилактических учреждениях для разработки и оптимизации плана профилактических мероприятий.

Методология исследования. Методологической основой исследования явились труды отечественных и зарубежных авторов в области изучения патогенеза сердечно-сосудистых нарушений у больных хронической обструктивной болезнью легких и прогностического значения отдельных биомаркеров для их формирования. Исследование выполнено в соответствии с правилами и принципами доказательной медицины. С учетом намеченных задач был разработан дизайн исследования с применением соответствующих методик (лабораторных, в том числе иммуноферментный анализ, полимеразная цепная реакция, функциональных, ста-

тистических). Объект исследования – больные хронической обструктивной болезнью лёгких с кардиоваскулярной патологией.

Основные положения, выносимые на защиту:

- Сердечно-сосудистая патология регистрируется в 56,4% случаев среди больных хронической обструктивной болезнью легких, госпитализированных в общетерапевтический стационар, и имеет следующую структуру: в 36,2% выявляется артериальная гипертония, в 25,8% – ИБС, в 20,7% – хроническое легочное сердце. Существует корреляционная связь между наличием сердечно-сосудистой патологией (ИБС, артериальная гипертония) и степенью тяжести, длительностью хронической обструктивной болезни легких, уровнем холестерина в крови, полом и возрастом человека.

- У больных хронической обструктивной болезнью легких имеются статистически значимые корреляционные связи между наличием грамотрицательных микроорганизмов в мокроте и фактом существования хронического легочного сердца, частотой обострения и степенью тяжести заболевания. Уровень в крови титра антител иммуноглобулинов класса G к Chlamydophilla pneumonia у больных хронической обструктивной болезнью легких не коррелирует с фактом существования сердечно-сосудистой патологии.

- Нарушения функционирования системы оксиданты–антиоксиданты и системное воспаление имеют определенное значение в патогенезе сердечно-сосудистых нарушений при ХОБЛ, о чем свидетельствует существенное повышение содержания в крови малонового диальдегида (МДА), провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ФНО-α) у больных ХОБЛ с наличием коморбидной сердечной патологией по сравнению с больными, имеющими изолированную ХОБЛ.

- Наличие кардиоваскулярной патологии у больных хронической обструктивной болезнью легких приводит к характерным особенностям ремоделирования сердечно-сосудистой системы. У данной категории пациентов основные структурно-функциональные параметры сердечно-сосудистой системы коррелируют с уровнями в крови ИЛ-1β, ФНО-α и малонового диальдегида.

- Генетические полиморфизмы C3953T гена IL-1β, G-308A гена TNF-α, I/D

гена ACE вносят вклад в характер течения хронической обструктивной болезни легких у коренных жителей Астраханской области: аллель T по полиморфизму C953T гена IL-1β и генотип ID по полиморфизму I/D гена ACE повышают риск развития легочной гипертензии; аллель A по полиморфизму G-308A гена TNF-α повышает риск формирования ИБС; аллель D, генотип DD по полиморфизму I/D гена ACE, генотипы CT и TT по полиморфизму C3953T гена IL-1β повышают риск формирования артериальной гипертонии.

- Перспективным подходом к прогнозированию эффективности проводимой стандартной медикаментозной терапии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких служит определение у них полиморфизма C-262T гена каталазы и A1166C гена AGR2R1.

- Разработанные математические модели, на основе комплекса клинических и генетических предикторов, для прогнозирования индивидуального риска развития кардиоваскулярной патологии у больных хронической обструктивной болезнью легких. Носительство гаплотипа CC/II по полиморфизму C3953 гена IL-1β и I/D гена ACE способствует меньшему риску неблагоприятного течения заболевания.

Связь с планом научных исследований. Работа выполнена в рамках комплексно-целевой программы «Хроническая обструктивная болезнь легких: генетические, иммунологические и функциональные критерии прогнозирования течения заболевания и эффективности проводимой терапии» (номер государственной регистрации №01201174980 – ЦМТИС г. Москва) по плану НИР Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования (ФГБОУ ВО) «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Степень достоверности и апробация работы. Достоверность полученных данных подтверждается достаточной выборкой обследуемых пациентов, соответствием дизайна исследования поставленным целям и задачам, применением широкого спектра современных высокочувствительных лабораторных и функциональных методов, использованием при обработке полученных данных адекватных

методов статистического анализа с помощью программ «Statistica for Windows» v. 11.0.

Основные материалы диссертации были представлены на V1, VII, VIII, IX, X Национальных конгрессах терапевтов (2011 г., 2012 г., 2013 г., 2014 г., 2015 г.); на Российских Национальных конгрессах кардиологов (Москва, 2011 г., Санкт-Петербург, 2013 г.), на XX, XXI, XXII, XXIV Национальных конгрессах по болезням органов дыхания (Москва, 2010 г., Уфа, 2011 г., Москва, 2012 г., Москва, 2014 г.); на Съезде терапевтов Южного Федерального округа (Ростов-на-Дону, 2013 г.), на Московском международном форуме кардиологов (2012 г., 2013 г., 2015 г.); на межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные проблемы кардиологии детей и взрослых» (Астрахань, 2011 г.), межрегиональной научно практической конференции «Актуальные вопросы кардионеврологии» (Астрахань, 2012 г.), научно-практической конференции «Кардиология и кардиохирургия: инновационные решения» (Астрахань, 2013 г.), а также доложены и обсуждены на совместном заседании кафедр: внутренних болезней педиатрического факультета, факультетской терапии с курсом последипломного образования, госпитальной терапии, медицинской реабилитации при ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Результаты исследования внедрены в учебный процесс со студентами, клиническими ординаторами кафедры медицинской реабилитации, кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (при проведении практических занятий и в лекционном курсе, включены в изданное учебное пособие), применяются в практической деятельности Государственных бюджетных учреждений здравоохранения Астраханской области: «Городская клиническая больница № 4 им. В.И.Ленина» и «Областной кардиологический диспансер». Имеются акты внедрения. Получен патент «Способ прогнозирования риска развития ишемической болезни сердца у больных хронической обструктивной болез-

нью легких» (Патент RU 2620545 C1, МПК G01N 33/48, заявка № 2016156652, 28.12.15, опубликовано 26.05.17. Бюллетень № 15).

Публикации. Опубликовано 63 научные работы, в том числе 18 работ, в рецензируемых журналах рекомендованных ВАК Министерством образования и науки Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертации на соискание ученых степеней.

Объем и структура диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, изложения материалов и методов исследования, 8 глав итогов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, перечня использованной литературы (128 иностранных источников, 337 российских). Работа изложена на 317 страницах машинописного компьютерного текста, иллюстрирована 35 рисунками и 78 таблицами, 4 клиническими примерами.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Хроническая обструктивная болезнь легких и кардиоваскулярная патология: распространенность, медицинское и социальное значение

ХОБЛ – медико-социальная проблема в мире, которая пока не имеет тенденции к улучшению [73]. Это обусловлено значительной распространенностью ХОБЛ, высокими показателями смертности и инвалидизации больных в трудоспособном возрасте, частым сочетанием ее с другими заболеваниями, высокой стоимостью лечения [9; 73; 126; 274; 298; 309; 310; 325; 409]. Эпидемиологические исследования показали рост заболеваемости ХОБЛ за последние десятилетия, в том числе увеличение ее тяжелых форм. У людей старше 40 лет распространенность ХОБЛ составляет 8,2%-10,1% (5,6%-8,5% у женщин и 9,8%-11,8% у мужчин) [8; 255; 309]. У лиц старше 60 лет, заболеваемость ХОБЛ в 5–6 раз выше аналогичных данных у молодых [108].

Эпидемиологические исследования, проведенные в 2006–2007 гг. D.M. Mannino с соавт., H.H. Jensen с соавт. показали, что пациенты с подтвержденной ХОБЛ в 25% случаев умирают от сердечно-сосудистых причин [402; 421; 422]. Данные международного многоцентрового клинического исследования «UPLIFT», так же свидетельствуют, что у 27% пациентов с ХОБЛ причиной смерти являются сердечно-сосудистые заболевания [356; 366].

Показатели распространенности и заболеваемости ХОБЛ не дают полного представления об объеме ущерба, наносимого заболеванием, потому что болезнь обычно диагностируется не на ранних стадиях, а лишь при развернутой клинической картине, вынуждающей больного обращаться за медицинской помощью. Практические врачи ежегодно на каждые 30–40 случаев ХОБЛ выявляют 5–7 новых случаев заболевания, и только в 25% случаев заболевание диагностируется своевременно [73, 376]. Данные о смертности при ХОБЛ также недооценивают

заболевание как причину смерти, поскольку при наличии у больного нескольких болезней, ХОБЛ нередко рассматривается как сопутствующая патология, либо вообще игнорируется в посмертном диагнозе [324].

Особенностью течения ХОБЛ считается развитие обострений, выявление причины которого представляет значительные трудности [26]. У больных ХОБЛ основной причиной госпитализации чаще, чем обострение самой ХОБЛ становится декомпенсация сердечно-сосудистых заболеваний, [8; 89; 300; 399]. Так по данным исследования Lung Health Study в 42% случаев основными причинами госпитализации являются кардиоваскулярные заболевания, в то время как на респираторные осложнения приходится только 14% [300; 416]. Внутригоспитальная летальность пациентов, поступивших в стационар по поводу обострения ХОБЛ, колеблется от 10 до 29% [48]. После выписки из стационара смертность больных ХОБЛ в течение 1 года и 2 лет составляет 43 и 49%, соответственно, а у больных старше 65 лет она даже выше (до 59%) [48].

В последние годы повсеместно отмечается рост числа больных с декомпенсированным ХЛС у пациентов с ХОБЛ [105; 118; 141; 244]. ХЛС составляет около 1/3 всех заболеваний сердца [43]. По распространенности и частоте летальных исходов в последние 10–15 лет декомпенсированное ХЛС занимает 3-е место после острого инфаркта миокарда и гипертонической болезни [105]. По результатам исследования «ЭХОХА-ХСН» в Российской Федерации в 13% случаев причиной развития ХСН являлась ХОБЛ [293]. В первые пять лет умирает 2/3 больных ХОБЛ с ХЛС [29; 141; 311].

При ХОБЛ проблема коморбидности приобретает особую актуальность [8; 15; 89; 123; 128; 136; 223; 311; 443; 444]. Н.А. Кароли и А.П. Ребровым [124] у больных ХОБЛ в среднем было выявлено 3,35±0,24 хронических заболевания, включая заболевания легких, а у умерших – 5,11±0,62 ($p < 0,01$). Средний индекс коморбидности у больных ХОБЛ в исследовании Н.А. Кароли составил – 3,00±0,19 балла [124], в исследовании Е.Б. Клестер – 3,5±0,03 [136].

У 40% больных ХОБЛ имеется, хотя бы одно из кардиоваскулярных заболеваний [379]. Распространенность тех или иных сердечно-сосудистых заболеваний

у больных ХОБЛ различна: повышение системного АД до 76%, ишемии миокарда до 62%, нарушений ритма сердца до 92% [8; 15; 87; 89; 123; 128; 136; 140; 142; 186; 223; 266; 277; 300; 307; 311; 325; 339; 348; 349; 365; 367]. Согласно результатам исследований А.Л. Верткина с соавт., базирующихся на анализе данных патологоанатомических вскрытий (общее число пациентов n=3239, средний возраст 72,2±5,7 года), у больных ХОБЛ в 85% случаев имеет место гипертоническая болезнь с поражением органов-мишеней; у 64% пациентов выражен коронарный атеросклероз [53]. Закономерности развития атеросклероза у больных ХОБЛ до сих пор не уточнены. Установлено, что частота ХСН среди больных ХОБЛ составляет более 20% [306; 435].

Несомненно, что ХОБЛ и кардиоваскулярные заболевания осложняют течение и ускоряют темпы развития друг друга. Корреляция степени тяжести ХОБЛ и ассоциированной сердечно-сосудистой патологии была установлена в ходе исследования Lung Health Study [343]: снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) на каждые 10% сопровождалось приростом риска развития нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы на 20%, и увеличением риска летального исхода из-за кардиоваскулярных событий на 28%.

Таким образом, кардиоваскулярные нарушения у больных ХОБЛ ввиду высокой распространенности являются наиболее обсуждаемыми, и проблема ХОБЛ из пульмонологической переходит в кардио-пульмонологическую [8; 128; 311].

1.2. Представления о ремоделировании сердца и характере кардиоваскулярной патологии при хронической обструктивной болезни легких

1.2.1. Структурное и функциональное состояние сердечно-сосудистой системы при изолированной хронической обструктивной болезни легких

Впервые термин «ремоделирование» был введен в употребление для обозначения изменений, наступающих в сердце в результате инфаркта миокарда. В дальнейшем он стал использоваться для описания изменений в сердце при различных заболеваниях. Процесс ремоделирования сердца включает утолщение стенок, прогрессирующее увеличение массы миокарда, дилатацию полостей, изменение пространственных взаимоотношений между структурами сердца. В литературе проблемы ремоделирования сердца при ХОБЛ продолжают интенсивно обсуждаться [14; 136; 144; 207; 242; 250; 283; 307].

К одному из осложнений ХОБЛ относится повышение давления в легочной артерии. Ряд экспертов считают возможным отождествлять понятия "легочная гипертензия" и "легочное сердце" [6]. В настоящее время полагают, что ХЛС – это легочная гипертензия сопровождающаяся гипертрофией, дилатацией правого желудочка, дисфункцией обоих желудочков сердца, возникающая вследствие структурных и функциональных изменений в легких, эндотелии сосудов и нейрогуморальных нарушений при хронической гипоксии, обусловленной патологией органов дыхания, и сопровождающаяся дистрофией миокарда, нарушениями ритма сердца, колебаниями артериального давления и, на финальной стадии, легочно-сердечной недостаточностью [277; 298]. Согласно патологоанатомическим данным, у 40% больных, умерших от ХОБЛ отмечаются признаки гипертрофии правого желудочка [6].

Ремоделирование сердца при ХОБЛ имеет несколько стадий. Для легкого течения заболевании характерен первый тип диастолической дисфункции правого

желудочка и концентрическое ремоделирование левого желудочка. Отличительными чертами среднетяжелого течения является наличие умеренной легочной гипертензией, нарушений диастолической функции правого и левого желудочков, ремоделирования правого желудочка (увеличивается толщина передней стенки и диастолический размер), ремоделирования левого предсердия и концентрической гипертрофией левого желудочка. Тяжелое течение ХОБЛ характеризуются легочной гипертензией, диастолической дисфункцией, как правого, так и левого желудочков, дилатацией левого предсердия, концентрической гипертрофией левого желудочка, значимым увеличением минутного объема и сердечного индекса [242; 250; 307].

Согласно данным А.А. Некрасова [207] на фоне незначительной и умеренной легочной гипертензии при ХОБЛ процессы ремоделирования идут не менее активно, чем при высокой легочной гипертензии, характеризуясь изменениями правых отделов и нарастанием самой легочной гипертензии. При высокой легочной гипертензии, несмотря на ее относительно стабильный уровень, ремоделирование продолжается, со смещением акцента на левые отделы сердца.

В работе А.И. Сивцевой [250] этапы формирования ХЛС описаны следующим образом: «Формирование компенсированного ХЛС характеризуется появлением Эхо-КГ признаков адаптивного ремоделирования правых отделов сердца. На этой стадии заболевания возрастание СрДЛА (>20 мм. рт. ст.) регистрируется у 3/4 больных ХЛС, хотя у части пациентов СрДЛА остается в пределах нормы». «Декомпенсация ХЛС и развитие правожелудочковой ХСН в большинстве случаев сопровождается появлением Эхо-КГ-признаков дезадаптивного ремоделирования сердца». «У больных ХОБЛ и верифицированным ХЛС на определенном этапе ремоделирования сердца в этот процесс закономерно вовлекается ЛЖ, причем у пациентов с компенсированным легочным сердцем (особенно у лиц с полной БПНПГ) преобладают признаки выраженной диастолической дисфункции ЛЖ по рестриктивному типу, вызванной нарушением межжелудочкового взаимодействия, усилением асинхронизма сокращения и расслабления ЛЖ и парадоксальным диастолическим движением МЖП в сторону ЛЖ. Эти расстройства способствуют

росту КДД, давления наполнения ЛЖ и размеров ЛП, умеренному увеличению МС, $КДО_{лж}$ и $ИС_{лж}$, а также некоторому возрастанию массы ММЛЖ. У пациентов с декомпенсированным ХЛС эти изменения нарастают и сопровождаются умеренно выраженной систолической дисфункцией ЛЖ и снижением $ФВ_{лж}$» [250].

В последние годы показано, что одним из ранних признаков ремоделирования правых отделов сердца у больных ХОБЛ является повышение систоло-диастолического индекса Tei правого желудочка и диастолическая дисфункция правого желудочка, определяемая методом тканевой допплерэхокардиографии [30; 78; 113].

По данным Е.Б. Клестер [136] ХСН диагностируется у двух трети больных ХОБЛ, а выраженность ее при этом соответствует II функциональному классу. В исследовании А.А. Некрасова у 19,8% пациентов с ХОБЛ отмечены признаки ХСН, а при сочетанной патологии – в 37,6% [207]. Сердечная недостаточность у больного ХОБЛ может развиваться, без этапа формирования гипертрофии правого желудочка, что объясняется развитием и прогрессированием в сравнительно раннем периоде болезни гипоксической дистрофии миокарда, которая тормозит гипертрофическую реакцию миокарда на легочную гипертензию [222].

Изучая интракардиальные взаимоотношения по данным ЭХО-КГ, у лиц с обструктивными заболеваниями легких В.А Соболевым выявлены корреляционные связи между правым и левым предсердием, правым предсердием и размерами левого желудочка, которые возрастают с увеличением выраженности вентиляционных нарушений. Также автором показано, что с увеличением степени вентиляционных нарушений возрастает взаимосвязь показателей функционального состояния левого желудочка с толщиной стенок и снижается с линейными размерами [260].

У больных ХОБЛ регистрации ЭКГ в течение суток фиксируется высокая частота (89%–92%) нарушений ритма сердца, нередко сочетание нескольких видов аритмий [104; 136; 176; 242; 266; 291; 328]. Наиболее часто встречаются наджелудочковая экстрасистолия и пароксизмальная тахикардия. Так по данным В.С. Задионченко с соавт. [104] у 69,9% больных с ХОБЛ регистрировались наджелу-

дочковые нарушения ритма сердца, а у 48,2% – желудочковые. Аритмии ухудшают качество жизни пациентов и проявления респираторной недостаточности, увеличивают частоту внезапной смерти [104; 255]. Количество и тяжесть наджелудочковых и желудочковых аритмий увеличивается по мере нарастания степени тяжести ХОБЛ и формирования ХЛС [104; 242; 266]. Желудочковые нарушения ритма выявляются в основном у больных ХОБЛ, при наличии ХЛС [104; 136; 149]. Появление мерцательной аритмия при ХОБЛ коррелирует с повышением давления в легочной артерии, чаще возникает при развитии у больных сердечной недостаточности вследствие легочного сердца, и в структуре аритмий на ее долю приходится до 8% [136; 169; 354; 406]. По данным Е.Н. Чичериной [307] желудочковые эктопии, чаще развиваются у больных, имеющих гиперхолестеринемию, и при ишемии миокарда. У больных ХОБЛ выявлена зависимость частоты и характера аритмий от ремоделирования сердца, степени АГ, количества эпизодов безболевой ишемии [242; 307]. Установлена достоверная обратная связь числа суправентрикулярных экстрасистол у больных с ХЛС – с соотношением Е/А правого желудочка. Имеет место умеренная достоверная обратная связь желудочковой экстрасистолии с показателями, отражающими диастолическую функцию правого желудочка [104].

Для ХОБЛ характерно наличие сниженной вариабельностью сердечного ритма (ВРС), которая считается предиктором смерти [417]. По мере формирования и декомпенсации ХЛС, снижения насыщения крови кислородом, увеличения среднего давления в легочной артерии и увеличения суточной дозы ингаляционных β-адреномиметиков у больных ХОБЛ отмечено прогрессивное ухудшение показателей ВРС в пользу усиления симпатических влияний при относительном дефиците парасимпатических [59; 82; 104; 330]. А.М. Щикота у больных ХОБЛ выявлены тесные корреляционные связи между показателями ВРС и параметрами центральной и периферической гемодинамики [330].

Представляет интерес изучение взаимосвязи между развитием структурно-функциональных изменений в сердце и крупных и мелких сосудах. Особенности периферической микрогемодинамики у больных ХОБЛ остаются мало изученны-

ми. В работе И.В. Тихоновой с соавт. при исследовании состояния периферической микрогемодинамики по данным лазерной допплеровской флуометрии (ЛДФ) обнаружено достоверное увеличение показателя микроциркуляции в условиях покоя у больных ХОБЛ в стадии обострения в 1,5 раза. Выявлено также достоверное увеличение эндотелий-независимой вазодилатации у больных ХОБЛ по сравнению с контрольной группой. У больных ХОБЛ в стадии обострения отмечается увеличение амплитуд колебаний в диапазонах респираторного ритма и эндотелиальной активности [275].

Степень выраженности и особенности нарушений микроциркуляции зависят от стадии ХОБЛ. У значительной части больных со средней тяжестью регистрируются по данным ЛДФ патологические гемодинамические типы микроциркуляции: застойно-стазический – у 71,9%, спастический – у 12,5%, гиперемический – у 6,3% [259]. К.А. Ларичевой отмечены следующие изменения тканевой перфузии, у больных ХОБЛ методом ЛДФ: при компенсированном ХЛС преобладали спастический (38,6%) и спастико-гиперемический (36,4%) варианты гемодинамических нарушений микроциркуляции, при декомпенсированном – спастико-стазический, что указывает на то, что при нарастании признаков сердечной недостаточности происходит уменьшение влияния активных и увеличение значения пассивных механизмов регуляции гемодинамики в микроциркуляторном русле и нарастание проявлений эндотелиальной дисфункции [167]. Усиление по мере прогрессирования и декомпенсации ХЛС нарушений в системе микроциркуляции и реологии крови с формированием стазического и застойного гемодинамических типов было подтверждено и в работе И.В. Погонченковой [230]. Сосудистая реактивность при ХОБЛ взаимосвязана с показателями центральной, легочной и внутрисердечной гемодинамики [52].

1.2.2. Особенности течения кардиоваскулярной патологии при хронической обструктивной болезни легких

Сочетание ИБС и ХОБЛ, по данным различных исследований составляет от 10%–62,8%, у пожилых до 78% [1; 40; 42; 79; 80; 93; 123; 149; 320; 367]. В исследовании О.В. Тарасенко сочетаемость ХОБЛ с ИБС составила 36,6%, а ИБС с ХОБЛ – 47,5% [269].

Ремоделирование правых отделов сердца у пациентов с ХОБЛ в сочетании с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией и без нее протекает однонаправленно. Однако при этом присутствует синдром взаимного отягощения, что приводит к большей частоте формирования гипертрофии и дилатации правого желудочка, к увеличению выраженности гипертрофии миокарда левого желудочка, высокой частоте развития гипертрофии по концентрическому и эксцентрическому типу, возрастанию объема левого желудочка, а также значительному снижению сократительной его функции [80; 93; 144; 207; 223; 242; 314]. Диастолическая дисфункция характеризуется увеличением числа больных с рестриктивным типом кровотока на митральном клапане и появлением пациентов с рестриктивным типом кровотока на трикуспидальном клапане, возрастанием частоты диастолической дисфункции левого желудочка, в том числе второго типа [75; 136, 144; 207; 223]. По данным И.Л. Горелик при сочетании ХОБЛ с ИБС диастолическая дисфункция левого желудочка выявляется в 98,2% случаев: 30,4% – нарушение релаксации; 35,7% – «псевдонормальный» тип; 32,1% – рестриктивный тип [78]. В работе Н.В. Шелобановой псевдонормальный тип диастолической дисфункции миокарда при сочетании ХОБЛ и стенокардии напряжения II, III функциональных классов, был обнаружен как в правом (в 41,9%), так и в левом желудочке сердца (в 48,4 %), в то время как при изолированном течении ХОБЛ этот вариант дисфункции был выявлен в 30,4 % случаев только в правом желудочке, а при изолированном течении ИБС – в 16,7% случаев только в левом желудочке [320]. Е.Б.

Клестер показано, что у пациентов ХОБЛ с ИБС превалирует III функциональный класс ХСН [136].

Распознавание ИБС у больных ХОБЛ вызывает определенные трудности [134; 140; 315]. ИБС у больных ХОБЛ может проявляться тремя основными клиническими вариантами течения: стенокардитическим (11%–43%), бронхообструктивным (10%–24%), безболевым (47–88,4%) [1; 40; 140; 142]. Для больных ХОБЛ с сочетанием ИБС характерно удлинение времени безболевой ишемии миокарда [142]. Считается, что хроническая гипоксия повышает порог болевой чувствительности и способствует атипичному течению ИБС у больных ХОБЛ. В работе Е.Н. Чичериной отмечено, что легкая степень бронхообструкции у каждого четвертого больного ХОБЛ сопровождается ишемией миокарда, а среднетяжелая у каждого третьего, при этом преобладают безболевые эпизоды [307].

Для ассоциации ИБС и ХОБЛ типично наличие желудочковых и сложных нарушений ритма [80; 136; 142]. Жизнеугрожающие нарушения ритма при сочетании ХОБЛ с ИБС фиксируют в 38,6% случаев, наджелудочковые нарушения ритма – у 50,9% пациентов, в то время как при изолированном течении ИБС эти показатели заметно ниже ($p < 0,05$) и составляют 19,3% и 35,8%, соответственно [56; 149]. При сочетанной патологии в качестве пусковых факторов аритмий рассматриваются: гипоксия, повышенный тонус блуждающего нерва, наличие зон асинергий и гипервозбудимость миокарда, плотность бета-адренорецепторов и холинорецепторов бронхиально-сосудистой системы, длительность приема бронхолитиков и бета-блокаторов. По мнению Л.И. Козловой, при наличии ИБС компенсаторные способности основного водителя ритма ограничены, поэтому частота сокращений не всегда адекватна степени гипоксии и компенсаторная синусовая тахикардия сменяется синусовой аритмией и брадикардией [140]. Наиболее часто в этих случаях регистрируются миграция наджелудочкового водителя ритма, ускоренные предсердные и наджелудочковые ритмы, наджелудочковая экстрасистолия. Наджелудочковые эктопические нарушений ритма у лиц с ассоциированной патологией часто характеризуются наличием аберрации желудочковых ком-

плексов по типу блокад ножек пучка Гиса, что объясняется предсердно-желудочковой диссинергией или асинергией работы желудочков [140].

У больных ХОБЛ с сопутствующей ИБС нарушения ВРС проявляются выраженной симпатикотонией и ослаблением парасимпатических влияний на сердечный ритм [1; 56].

До настоящего времени продолжаются дискуссии по вопросу возникновения системной АГ при ХОБЛ. Встречаемость АГ у больных ХОБЛ составляет в среднем – 34,3%, а улиц пожилого возраста – до 80% [42; 106; 107; 128; 136; 149; 186; 214; 336; 339; 349; 365; 367; 420]. С другой стороны, ХОБЛ выявляется у каждого четвертого пациента с АГ в возрасте от 25 до 64 лет [214; 428].

Отмечено, что у пациентов с ХОБЛ еще до клинических проявлений АГ при суточном мониторировании регистрируются недостаточное ночное снижение АД, увеличение индексов времени и показателя площади АД ночью [14; 123; 179]. По данным суточного мониторирования АД у больных ХОБЛ наблюдается нарушение его суточного профиля. Преобладающим у больных ХОБЛ является тип «non dipper» [107; 136; 179; 186; 284; 326]. Число пациентов имеющих тип суточного профиля АД «over dippers» увеличивается среди больных ХЛС, особенно при его декомпенсации. К особенностям так называемой «пульмоногенной» АГ также относят: повышенную вариабельность АД, особенно в ночное время, более значительное повышение среднего диастолического АД, повышение скорости утреннего подъема систолического АД [106; 284; 326]. Т.А. Аксеновой [15] в работе отмечено, что у больных ХОБЛ при ассоциации с гипертонической болезнью типично увеличение дневных и среднесуточных параметров как систолического, так и диастолического АД, вариабельности АД в дневные часы, в 74,1% случаев выявляются нарушения суточного профиля АД (в 44,4% – по типу нондиппер, в 18,5% – найтпикер, в 11,1% – овердиппер). При ХОБЛ и ИБС АГ обнаруживается у 66,5% больных с превалированием суточных кривых типа “non dipper” и “night picker” и значительном повышении вариабельности АД [136].

По данным И.В. Федоровой [284], И.С. Шпагина [326], Е.Б. Клестер [136] среди пациентов с сочетанием АГ и ХОБЛ наблюдается больший процент лиц с

гипертрофией миокарда левого желудочка, диастолической дисфункцией и патологическими типами геометрии левого желудочка. В целом внутрисердечная и легочная гемодинамика у больных с сочетанием АГ и ХОБЛ характеризуется выраженными структурно-функциональными нарушениями, превосходящими таковые у лиц с АГ без заболеваний легких и у больных ХОБЛ без АГ. По данным В.Н. Антонова с соавт. системная артериальная гипертензия имеет статистически значимое влияние на величину легочной гипертензии у больных ХОБЛ ($r = 0,65$, $p < 0,05$) [19].

Функциональное состояние микроциркуляции при сочетанных формах АГ и ХОБЛ характеризуется нарушением базального и резервного кровотока, что проявляется снижением величины исходного показателя микроциркуляции и наличием застойно-спастического и спастикостазического гемодинамических типов [326].

Присутствие АГ приводит у больных ХОБЛ к достаточно раннему развитию изменений правого и левого желудочков, более частому формированию аритмического синдрома, достоверному изменению колебаний ВРС, в виде снижения общей мощности колебаний, снижения мощности колебаний в области высоких и низких частот, симпатикотонии, утяжеляя течение и прогноз заболевания[15; 179; 284]. При прогрессировании легочного заболевания и формировании ХЛС, особенно декомпенсированного, показатели системного АД могут и не достигать высоких цифр, а в ряде случаев наблюдается гипотония, особенно в ночные часы [107].

Таким образом, неблагоприятные экологические, демографические процессы, тесная анатомическая и функциональная связь сердца и легких приводят к частому сочетанию ХОБЛ и сердечно-сосудистой патологии. Все большее внимание исследователей привлекает проблема ремоделирования сердечно-сосудистой системы при ХОБЛ, что связано с представлением о развитии сердечнососудистых заболеваний как единого континуума.

1.3. Факторы, участвующие в формировании кардиоваскулярной патологии при хронической обструктивной болезни легких

С конца XX века взгляды об основной роли хронической гипоксемии в становлении легочной гипертензии и процессах ремоделирования сердца при ХОБЛ стали пересматривать [43; 123]. В патогенезе легочной гипертензии начали изучать значение изменений уровней гормонов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, маркеров воспаления низкой градации, эндотелиальной дисфункции [6; 9; 21; 43; 52; 123; 149; 197; 233; 285; 415].

Основными причинами полиморбидности являются направленность к всеобщему постарению населения, негативное воздействие повреждающих факторов внешней среды и хронизация заболеваний. Среди условий сочетания заболеваний особую роль уделяют общим факторам риска, это, прежде всего, курение табака, а также мужской пол, пожилой возраст, неблагоприятные условия внешней среды, профессиональные вредности [8; 80; 123; 140].

Механизмы коморбидности в кардиореспираторной системе охватывают: 1) генетическую предрасположенность; 2) хроническое воспаление; 3) хроническую гипоксию; 4) фармакологические аспекты (кардиотоксичность β_2-агонистов и глюкокортикостероидов); 5) метаболические нарушения гомеостаза (гипокалиемию, гипокальциемию, гиперлипидемию, гипергликемию, окислительный стресс, интоксикацию) [334]. Каждая из этих составляющих требует дальнейшего изучения.

На вопрос об очередности формирования патологических изменений, присущих ХОБЛ и кардиоваскулярным заболеваниям, очевидно, нельзя ответить однозначно. Не исключается возможность и одновременного начала этих заболеваний [255].

1.3.1. Роль системного воспаления

В настоящее время ХОБЛ рассматривается экспертами Американского торакального общества и Европейского респираторного общества как заболевание дыхательных путей и легких с системными проявлениями, что закреплено в определении [5; 8; 31; 51; 73; 128; 155; 311; 338; 341; 349; 358; 377; 383; 450; 457; 458]. Системное воспаление можно рассматривать как мультисиндромный патологический процесс с тотальной воспалительной реактивностью микрососудов и микроциркуляторными расстройствами в жизненно важных органах вследствие системного характера повреждения [84]. Исследования при ХОБЛ роли системного воспаления является перспективным направлением научного поиска, результаты которого могут способствовать формированию новых подход к лечению.

К основным системным проявлениям ХОБЛ относятся: снижение питательного статуса, дисфункция скелетных мышц, остеопороз, анемия и сердечно-сосудистые осложнения [128; 338]. В качестве потенциальных системных проявлений ХОБЛ рассматриваются такие кардиоваскулярные эффекты как развитие эндотелиальной дисфункции, атеросклероза с формированием ИБС, АГ, нарушений ритма сердца, легочной гипертензии и ХЛС [5; 8; 45; 106; 128; 308; 338; 349; 372; 378; 403; 448; 452; 455]. Системные клинические проявления возникают, как правило, при тяжелой и крайне тяжелой степени ХОБЛ у лиц старших возрастных групп [155]. Среди механизмов, инициирующих системное воспаление при ХОБЛ, значительная роль принадлежит провоспалительным цитокинам [5; 155].

Цитокины – это полипептидные медиаторы, принимающие участие в формировании и регуляции защитных реакций организма. К цитокинам относятся: интерфероны, колониестимулирующие факторы, хемокины, трансформирующие ростовые факторы, группа фактора некроза опухолей, интерлейкины (ИЛ). Интерлейкины подразделяются на провоспалительные цитокины, ростовые и диффе-

ренцировочные факторы лимфоцитов, отдельные регуляторные цитокины [253]. К общим свойствам цитокинов относят [254]:

являются полипептидами или белками с молекулярной массой от 5 до 50 кДа;

не имеют антигенной специфичности биологического действия;

их синтез является индуцибельным процессом;

продуцируются через короткий промежуток времени после стимуляции;

один и тот же цитокин может синтезироваться различными типами клеток;

обладают плейотропностью и взаимозаменяемостью биологического действия;

их биологические эффекты опосредуются через специфические рецепторы, при этом разные цитокины могут использовать общие рецепторные комплексы;

индуцируют и подавляют синтез самих себя, а так же других цитокинов и их рецепторов;

могут воздействовать на пролиферацию, дифференцировку и функциональную активность клеток-мишеней;

действуют на клетки различными путями: аутокринно, паракринно, эндокринно.

Цитокины при участии различных типов клеток крови и эндотелия, прежде всего, регулируют развитие местных защитных реакций. Гиперпродукция цитокинов вызывает развитие системной воспалительной реакции [133]. Цитокины осуществляют взаимосвязь между неспецифическими и специфическими звеньями защитных реакций [133; 253].

В последние годы, благодаря развитию методов количественного определения уровней продукции цитокинов, достигнут значительный прогресс в понимании роли некоторых цитокинов в норме и при патологии. Изучение уровней цитокинов позволяет получить информацию о функциональной активности различных типов иммунокомпетентных клеток; о тяжести воспалительного процесса, его переходе на системный уровень и прогнозе [38; 133; 391].

В основе ХОБЛ, как известно, лежит хронический воспалительный процесс в бронхиальном дереве. На течение и прогноз ХОБЛ в значительной степени оказывает влияние состояние иммунной системы [25]. Тяжесть течения ХОБЛ определяет баланс системы провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, а также факторов роста, регулирующих их синтез и взаимодействие [62].

Среди цитокинов к биомаркерами системного воспаления при ХОБЛ относят ИЛ-1β, ИЛ-6, фактор некроза опухоли-α (ФНО-α), ИЛ-8 и др. [8; 26]. У больных ХОБЛ в мокроте, бронхоальвеолярном лаваже и сыворотке крови, как в период обострения, так и ремиссии обнаружено повышение концентрации таких биомаркеров системного воспаления, как ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8 [5; 31; 94; 123; 212; 346; 393; 395; 442]. По данным Д.А. Бархатовой наиболее информативным маркером активации системного воспаления при обострении болезни является повышение содержания ИЛ-6, а в период ремиссии – повышение содержания ФНО-α [31].

Большинство исследований, свидетельствуют, что изменения в содержании провоспалительных цитокинов зависят от тяжести заболевания, дыхательной недостаточности и наличия легочного сердца [5; 94; 123; 151; 166]. Данные о характере изменения уровня тех или иных провоспалительных цитокинов у больных с различной степенью тяжести ХОБЛ носят противоречивый характер. В работе С.А. Бабанова показано, что иммунологические изменения при легком и среднетяжелом течении ХОБЛ характеризуются повышением уровней ИЛ-8 и снижением ИЛ-1β, ФНО-α [25]. Для иммунологического профиля при тяжелом течении ХОБЛ характерно повышение уровней ИЛ-8, ФНО-α и снижение ИЛ-1β. А.Н. Латышевой также отмечено снижение уровня ФНО-α в крови по сравнению с донорами у больных ХОБЛ начальной стадии [168]. В то же время в исследовании, выполненном О.Е. Лучкиной, доказано, что в фазе обострения ХОБЛ содержание ИЛ-1β, ФНО-α и ИЛ-8 в сыворотке и их синтез in vitro мононуклеарами и полиморфноядерными лейкоцитами периферической крови увеличены [175]. С увеличением тяжести ХОБЛ концентрация провоспалительных цитокинов в крови, син-

тез их мононуклеарами, полиморфноядерными лейкоцитами и клетками лаважной жидкости нарастают. В работе Н.А. Кароли, Т.О. Костровой также отмечено увеличение уровней ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α в сыворотке крови по мере увеличения тяжести ХОБЛ [123; 151]. Данные, полученные Д.А. Бархатовой, свидетельствуют, что при обострении III стадии ХОБЛ, в отличие от II стадии, содержание ИЛ-6 в крови снижено относительно контроля [31]. О.О. Воронкова у больных ХОБЛ не выявила различий в содержании ИЛ-6 в сыворотке крови в зависимости от стадии заболевания [62]. По мнению Н.А. Кузубовой отсутствие параллелизма в изменении концентрации цитокинов в очаге воспаления и в сыворотке крови у пациентов с разной степенью тяжести ХОБЛ может свидетельствовать о независимом течении локального и системного воспаления [161].

Неоднозначны данные и о выраженности системного воспаления в зависимости от типа ХОБЛ. Так по данным Д.А. Бархатовой при наличии эмфиземы легких у пациентов ХОБЛ наблюдается большая степень проявлений системного воспаления, о чем свидетельствуют более высокие концентрации у них в крови ИЛ-6, а по данным О.Е. Лучкиной у больных с бронхитическим типом ХОБЛ показатели цитокинов (ИЛ-1β, ФНО-α, ИЛ-8) в крови превышают значения при смешанном и эмфизематозном типе [31; 175].

Большинство авторов отмечают, что концентрация сывороточных провоспалительных цитокинов возрастает при увеличении степени декомпенсации легочного сердца и выраженности легочной гипертензии [65; 123; 175]. Выявлены достоверные корреляционные взаимосвязи уровня среднего давления в легочной артерии (СДЛА) и ИЛ-8, ИЛ-1β, ФНО-α [160; 232].

Установлена зависимость концентрации в сыворотке крови и клеточного синтеза провоспалительных цитокинов от характера микрофлоры, высеваемой из мокроты: в случаях выявления патогенной микрофлоры показатели цитокинов выше, чем при обнаружении сапрофитной [175]. Показано, что воспаление при обострении ХОБЛ, вызванное внутриклеточными патогенами, характеризуется высоким уровнем ФНО-α в периферической крови [47]. Выявлено наличие

взаимосвязи между интенсивностью курения и показателями выраженности системного воспаления [123].

Воспаление низкой градации рассматривается в качестве фактора риска атеросклероза [123; 224]. Активно изучается цитокиновый статус больных атеросклерозом и ИБС [72; 77; 174; 192; 195; 280; 342]. Условно интерлейкины можно разделить на про- (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ИЛ-15, ИЛ-17, ИЛ-18) антиатерогенные (ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-11), обладающие атерогенной и антиатерогенной активностью (ИЛ-4, ИЛ-13) и такие, роль, которых в развитии атеросклероза в настоящее время не определена (ИЛ-5, ИЛ-16) [72].

Исследования последнего времени свидетельствуют о причастности иммунной системы, а именно провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6) к развитию ХСН [217; 219; 270]. Следует отметить, что повышение уровня провоспалительных цитокинов выявляется у больных с ХСН независимо от этиологии заболевания.

Особый интерес представляет поиск возможных причин гиперактивации цитокинов у больных с ХСН. Непосредственные причины такой гиперактивации могут существенно отличаться у больных с различной этиологией ХСН [29]. В качестве причин роста уровня провоспалительных цитокинов выступают: нарастание признаков застоя и гипоксии периферических тканей и миокарда, повышение активности симпатоадреналовой системы. Имеются данные, позволяющие рассматривать в качестве индуктора выработки цитокинов бактериальные эндотоксины, поступающие в кровь из кишечника при развитии венозного застоя в большом круге кровообращения [97; 103]. Выявлены статистически значимые корреляционные связи уровня провоспалительных цитокинов, антител к цитомегаловирусу, вирусу простого герпеса с функциональным классом ХСН и эхокардиографическими показателями, отражающими систолическую функцию левого желудочка [180].

Механизм реализации гемодинамического и клинического влияния провоспалительных цитокинов при ХСН, по мнению Е.Л. Насонова складывается, из отрицательного инотропного действия; нарушения эндотелий-зависимой дилатации

артериол; усиления процесса апоптоза кардиомиоцитов и клеток периферической мускулатуры [199].

Влияние цитокинов на прогрессирование ХСН реализуется путем прямого повреждающего действия ФНО-α и ИЛ-1β на кардиомиоциты и периферические ткани организма, путем модулирования активности нейрогуморальной системы, функции эндотелия и ряда других факторов [219]. Результаты нескольких исследований показали, что ИЛ-1, ФНО-α стимулируют синтез оксида азота в кардиомиоцитах. Цитокининдуцированная форма оксида азота оказывает прямое токсическое действие на миокард, запускает процессы интерстициального роста и фиброза, что усиливает отрицательное инотропное действие оксида азота на миокард и вызывает геометрическое ремоделирование сердца. Доказано, что ФНО-α индуцирует процессы запрограммированной гибели кардиомиоцитов (апоптоз), усиливая процессы оксидативного стресса, запускает каспазный каскад в кардиомиоците [219]. ИЛ-1β обладает способностью быстро подавлять функционирование кальциевых каналов кардиомиоцитов желудочков крыс, снижая на уровне транскрипции активность ответственных генов, и тем самым снижать сократительную способность миокарда. ИЛ-1β вызывает также гипертрофию кардиомиоцитов, в физиологических концентрациях подавляет экспрессию гена фосфоламбана, который является регулятором сократимости кардиомиоцитов [249].

Обращает внимание более длительный анамнез существования ХСН у больных с повышенным уровнем ФНО-α в крови [219]. Отмечена взаимосвязь между выраженностью атеросклеротического поражения сосудов, степенью снижения систолической функции сердца, нарушением диастолической функции сердца и повышением уровней ИЛ-1, ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-8 [220; 276; 303]. Высокий уровень ФНО-α крови сочетался с прогрессированием ХСН [33; 218; 270]. Содержание ФНО-α и ИЛ-6 в крови у больных ИБС и ХСН различного генеза, может служить независимым маркером дальнейшего неблагоприятного течения заболевания, в том числе повышенного риска летальных исходов [57; 29; 165; 276].

Результаты исследования, выполненные Н.В. Орловой, указывают, что у пациентов с ИБС повышение в крови липопротеидов низкой плотности сопровождается и достоверным повышением провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α, что свидетельствует о взаимно обусловленном воздействии нарушений липидного обмена и воспаления на развитие атеросклероза [220]. В то же время в работе Д.Х. Кушховой уровни ФНО-α в плазме крови не коррелируют с уровнями общего холестерина, липопротеидов низкой и высокой плотности, триглицеридов у больных ИБС [165].

Имеются указания на определенную связь АГ с воспалительным процессом [313]. Содержание цитокинов зависит от тяжести АГ. Среди пациентов с недостаточным снижением ночного АД в 2 раза чаще выявляется повышение уровня ИЛ-1β и ФНО-α, их содержание коррелирует со значением суточного индекса АД [303].

Воспалительные механизмы у больных ИБС могут лежать и в основе формирования «аритмогенных» зон [318] При ИБС выявлена ассоциация нарушения ритма по типу мерцательной аритмии с повышением уровня провоспалительных факторов. Наличие желудочковых нарушений ритма у пациентов с АГ ассоциировано с высоким уровнем ФНО-α, ИЛ-6 и меньшими значениями ИЛ-4 в сравнении с пациентами без аритмий [245].

Отмечено, что провоспалительные цитокины, которые появляются в значительном количестве в кровеносном русле у больных ХОБЛ, могут оказывать влияние и на периферический кровоток в областях, удаленных от очага воспаления [275].

Хроническая гипоксия, развивающаяся при ХОБЛ усиливает функционирование в первую очередь сердечно-сосудистой системы. Гипоксия реализует свое негативное влияние и через ряд опосредованных звеньев патогенеза. Она, в том числе, способна индуцировать синтез провоспалительных медиаторов [334]. В литературе имеется небольшое количество работ по изучению роли провоспалительных цитокинов при формировании и

прогрессировании кардиоваскулярной патологии у больных ХОБЛ [29; 56; 95; 123; 207; 223; 234; 257; 306; 320].

1.3.2. Роль оксидативного стресса

Избыточная активация реакций свободнорадикального окисления представляет типовой патологический процесс. Доказано участие свободных радикалов в патогенезе и прогрессировании ХОБЛ, атеросклероза; нарушений коронарного и периферического кровообращения, артериальной гипертензии, сердечной недостаточности [34; 37; 61; 64; 67; 112; 119; 123; 193; 215; 262; 386; 401; 407; 418].

Процессы ПОЛ постоянно происходят в организме. Регулятором уровня ПОЛ является антиоксидантная система, которая представляет собой комплекс физиологически активных веществ, представленный ферментативными и неферментативными соединениями. Биологическими субстратами ферментов антиоксидантной системы выступают активные формы кислорода, которые регулируют основные биологические процессы в клетках: митогенную активность, генную экспрессию, апоптоз, направленность иммунного ответа, антибактериальную защиту, воспалительные реакции, а также сигнальную трансдукцию [261]. К одним из основных антиоксидантных ферментов относятся супероксиддисмутаза, каталаза, ферменты системы глутатиона. В организме человека существует три типа супероксиддисмутазы. Супероксиддисмутаза 1 находится в цитоплазме, супероксиддисмутаза 2 – в митохондрии, а супероксиддисмутаза 3 – это внеклеточная форма. Супероксиддисмутаза и каталаза являются высокоспецифичными ферментами и нейтрализуют такие активные формы кислорода как супероксидный анионрадикал и перекись водорода. В норме процессы образования и расходования продуктов ПОЛ хорошо сбалансированы, что определяет их относительно низкое содержание в клетках. При развитии патологического процесса возникает дисбаланс в системе оксиданты-антиоксиданты, приводя к появлению значительного

количества активных форм кислорода, образованию продуктов ПОЛ и снижению активности антиоксидантов, т.е. формированию оксидативного стресса. Следствием активизации ПОЛ может быть изменение физико-химических свойств мембранных белков и липидов, изменение активности мембранно-связанных ферментов, нарушение проницаемости мембран, ионного транспорта, уменьшение электрической стабильности липидного бислоя мембран.

Согласно современной концепции ХОБЛ, патофизиологической основой прогрессирующей обструкции дыхательных путей является хронический воспалительный процесс в легких. При действии повреждающих факторов окружающей среды возникает дисбаланс между активностью про- и антиоксидантных систем. Внешние факторы риска развития ХОБЛ, такие, как сигаретный дым, ксенобиотики являются мощными инициаторами генерации активных форм кислорода, оказывающих повреждающее действие на основные структуры легких. Обилие в ткани легких липидных мембран, содержащих большое количество полиеновых жирных кислот, делает их наиболее вероятными мишенями свободнорадикальных процессов. В связи с морфологическими и функциональными особенностями в респираторном тракте высока возможность и эндогенной гиперпродукции оксидантов: ненасыщенные жирные кислоты легочной ткани служат субстратом для реакций ПОЛ, различные поллютанты и микроорганизмы вызывают активацию фагоцитов, продуцирующие при этом чрезмерное количество активных форм кислорода [262].

Оксидативный стресс вызывает в легких разнообразные нарушения, в том числе: сокращение миоцитов в дыхательных путях, дисфункцию β-адренорецепторов, стимуляцию секреции слизи, активацию тучных клеток; уменьшение синтеза эластина; увеличение проницаемости сосудов микроциркуляторного русла, секвестрацию и адгезию нейтрофилов к эндотелию, инактивацию антипротеаз, включение генов провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-8) путем активации фактора транскрипции NF-kB [138; 262; 414; 431]. Оксидативный стресс при ХОБЛ имеет как местный, так и системный характер [123].

При ХОБЛ окислительный стресс может вызывать снижение противовоспалительной активности лекарственных препаратов [86].

Определение продуктов ПОЛ (главным образом малонового диальдегида), спонтанной и индуцированной хемилюминесценции, активности антиоксидантных ферментов в биологическом материале имеет все возрастающее диагностическое и прогностическое значение.

На начальных стадиях ХОБЛ повышение уровня оксидантов в крови больных сопровождается компенсаторным повышением внеклеточных и внутриклеточных антиоксидантов [168]. Проявления оксидативного стресса и снижение активности антиоксидантной системы нарастают по мере увеличения степени бронхообструктивных нарушений, гипоксемии, стажа курения [63; 117; 120; 123; 198]. Выявлена прямая корреляционная связь индекса Боде с уровнем конечных продуктов липопероксидации в крови, конденсате выдыхаемого воздуха и обратная с активностью супероксиддисмутазы в мокроте [117; 243].

По мере развития ХЛС и его декомпенсации отмечается достоверное повышение концентрации ацилгидроперекисей липидов и снижение уровня супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы [167]. Выявлено наличие взаимосвязей между показателями функционирования системы оксидант – антиоксидант и давления в легочной артерии, гипертрофии правого желудочка, эндотелиальной дисфункции, структурных изменений плечевой артерии, эндобронхиальной микроциркуляции [86; 123; 167].

У больных ХОБЛ установлены взаимосвязи между развитием оксидативного стресса и выраженностью воспаления (фибриноген, ИЛ-6, ИЛ-8, СОЭ). В период обострения при ХОБЛ имеет место прямая зависимость между содержанием оксидантов и циркулирующими иммунными комплексами, ФНО-α, а также обратная – между активностью антиоксидантов и циркулирующими иммунными комплексами, содержанием средних молекул в крови у больных [123].

Взаимосвязь оксидативного стресса с бактериальной или вирусной инфекцией остается не вполне ясной [8]. В то же время отмечено, что наиболее

значимые изменения в системе оксиданты – антиоксиданты были зарегистрированы при обострении ХОБЛ на фоне бактериальной инфекции [155].

Патогенез ИБС, нарушения систолической и диастолической функции, аритмогенез во многом зависят от нарушений метаболизма, возникающих в результате ишемического повреждения миокарда. Ведущая роль в реализации метаболических сдвигов принадлежит процессам ПОЛ и состоянию антиоксидантной защиты клеток. ПОЛ играет важную роль в процессе образования липидных бляшек на стенке сосудов. Активация ПОЛ приводит к изменению структуры липопротеинов сыворотки крови и гиперхолестеринемии. Факторами, провоцирующими окисление липидов при сердечно-сосудистой патологии, являются многие агенты, как эндогенной, так и экзогенной природы. Показано, что классические факторы риска развития сосудистых заболеваний АГ, сахарный диабет могут запускать процессы ПОЛ, причем, чем больше факторов выявляется у пациента, тем активнее протекают процессы окисления [34]. В последнее время к агентам, провоцирующим окисление липидов, относят и антитела против Chlamydia pneumoniae, обладающие липидокисляющими свойствами. К.С. Уметским [281] показано, что хроническое инфицирование Chlamydia pneumoniae влияет на характер антиоксидантной защиты у больных ИБС (стенокардия напряжения), изменяя уровень ПОЛ и антиоксидантный потенциал крови.

Свободные радикалы инициируют апоптоз кардиомиоцитов и вызывают отрицательный инотропный эффект [251; 253]. В результате взаимодействия липидных радикалов, пероксидов и гидроперекисей липидов, образующихся при взаимодействии свободных радикалов с липидами мембран, возрастает проницаемость мембран кардиомиоцитов. Это приводит к значительному увеличению содержания внутриклеточного кальция и стойкому сокращению миофибрилл, а как следствие снижение сократительной функции миокарда[34, 386].

Исследований по изучению роли продуктов ПОЛ и активности антиоксидантной системы при сочетании ХОБЛ с заболеваниями сердечно-сосудистой системы немного [15; 23; 80; 123; 186; 191; 305]. Вместе с тем отмечено, что присоединение ИБС или атеросклероза периферических артерий к имеющимся рес-

пираторным заболеваниям ведет к более глубоким нарушениям обмена холестерина, депрессии антиоксидантной защиты и как следствие к более неблагоприятному течению атеросклероза. Состояние хронической гипоксии, обусловленной нарушением транспорта кислорода в миокард за счет как коронарогенной ишемии миокарда, так и снижения парциального давления кислорода в артериальной крови, активность в системе свободнорадикального окисления и недостаточность аниоксидантной защиты, могут являться патогенетической основой синдрома взаимного отягощения у больных ХОБЛ в сочетании с ИБС и артериальной гипертонией [186; 191].

1.3.3. Роль нейрогуморальных нарушений

Одним из пусковых механизмов активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы является гипоксия, служащая, в свою очередь, определяющим патогенетическим фактором ХОБЛ [101]. Накопленные данные свидетельствуют о том, что у значительной части больных нарушения функции миокарда и даже его недостаточность возникают при относительно невысокой легочной гипертензии. Появились убедительные, хотя и немногочисленные работы экспериментального и клинического характера, указывающие на важную роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в патогенезе сердечно-сосудистых изменений при хронической дыхательной недостаточности [285]. Одним из важнейших медиаторов этих процессов является ангиотензинпревращающий фермент (АПФ). Основная локализация АПФ – эндотелий сосудистой стенки. Будучи обильно васкуляризированными, легкие имеют огромную площадь эндотелиальной поверхности. Установлено, что именно легкие служат основным источником АПФ в организме человека. АПФ влияет на формирование ангиотензина 2 и оказывает, как известно, многофакторное негативное влияние. К настоящему времени накоплено много данных об изменении активности ренинангиотензиновой

системы при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы и сердечной недостаточности. Данные об изменении уровня АПФ при ХОБЛ немногочисленны [285]. Результаты исследований свидетельствуют, что обострение ХОБЛ сопровождается увеличением активности АПФ, что может играть важную роль в развитии легочной гипертензии и ремоделировании миокарда [16; 244; 282; 285]. Наиболее высокая активация АПФ наблюдается, прежде всего, в легочной ткани и индуцированной мокроте [285]. В работе Б.Ю. Альтшулера [16], А.А. Устинова [282] показано, что обострение ХОБЛ сопровождается закономерным увеличением активности АПФ в сыворотке крови и бронхоальвеолярном содержимом с последующим снижением показателя в периоде клинической ремиссии. На стадии ремиссии активность АПФ в сыворотке крови и бронхоальвеолярном содержимом у больных ХОБЛ тем ниже, чем более выраженными являются эмфизематозные изменения [16]. У больных с обострением ХОБЛ установлена прямая корреляционная связь активности АПФ индуцированной мокроты с тяжестью обострения, с выраженностью воспаления и со степенью бронхиальной обструкции [282; 294]. Выявлены прямые достоверные корреляционные связи активности АПФ со СрДЛА, толщиной стенок желудочков сердца и показателями их диастолической функции [242; 282]. При ХОБЛ выявлено повышение содержания в крови ангиотензина II и альдостерона [263; 294]. При этом Р.Р. Франгулян не отмечено прямой зависимости между повышением активности ренина плазмы, содержанием ангиотензинпревращающего фермента и уровнем ангиотензина II [294]. Это, по мнению автора, указывает на присутствие независимых от ренина и ангиотензинпревращающего фермента способов образования ангиотензина II в сосудистой стенке.

1.3.4. Роль генетических факторов

ХОБЛ считается мультифакториальным заболеванием, характеризующимся наличием взаимосвязи с количественными и качественными признаками, позволяющими выявлять тот или иной фенотип болезни и сложным взаимодействием генетических и средовых факторов.

Чаще всего причиной различий в структуре генов являются точечные мутации – замены единичных нуклеотидов (SNP - single-nucleotide polymorphism), а также могут быть дупликации (удвоение фрагментов ДНК), делеции (отсутствие ДНК-фрагментов разной протяженности), транслокации (обмен фрагментами ДНК между разными генами или хромосомами), инсерции (перемещенные фрагменты ДНК) [70; 254].

На сегодняшний день в геноме человека обнаружено более 1000000 SNP. Большинство выявляемых SNP-замен чаще затрагивают 5ў- либо 3ў-концевые регуляторные участки генов, например, область промотора, или располагаются в не кодирующих областях (интронах) и не отражаются на аминокислотной последовательности транслируемого белка. Однако часть из них может влиять на скорость транскрипции генов, стабильность мРНК и, тем самым, приводить к увеличению или уменьшению количества и уровня биологической активности синтезируемого пептида. Это явление получило название функционального аллельного полиморфизма [70; 76].

Выявление ассоциации той или иной патологии и характера ее сочетания с определенным генотипом может дать возможность создания базы данных, позволяющей сделать долгосрочный индивидуальный прогноз для конкретного лица и провести необходимые терапевтические мероприятия для предотвращения развития заболевания и снижения тяжести его протекания, что составляет стратегическую основу нового быстро развивающегося направления предективной медицины [70; 254; 355].

При решении вопроса, какие же из огромного количества гены изучать в

первую очередь, сформировался подход к выделению генов кандидатов. Если продукт экспрессии гена может прямо или косвенно участвовать в развитии патологии, то этот ген принято называть геном-кандидатом [70; 237]. В формировании наследственной предрасположенности к мультифакториальным заболевания участвует не один, а множество кандидатных генов. Показано, что у населения разных климатогеографических регионов, в популяциях разных народов мира «констелляции» полиморфных ДНК-локусов, предрасполагающих к патологии, могут иметь различную конфигурацию. Генотип «полезный» в одном генном окружении, может быть «вреден» – в другом. То же самое касается и внешних условий: генотип, «хороший» в одних условиях, может быть «плох» – в других. Часто аналогично изменяется функциональное значение генотипов в течение жизни индивидуума [74; 178]. Это делает проведение исследования для каждой этнической и популяционной группы уникальными и значимыми.

В последние годы достаточно активно обсуждается концепция «синтропных» заболеваний, согласно которой они представляют собой неслучайное сочетание нескольких болезней у человека. Продолжается поиск общих для них наследственных факторов (генов синтропии). Синтропными называют совокупность функционально взаимодействующих (корегулируемых) генов всего пространства генома человека, вовлеченных в общий для данной синтропии патогенез [44; 238].

Современные знания о нормальной физиологии дыхательной и сердечно-сосудистой системы и представления об этиологии и патогенетических механизмах ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваний позволяют отнести к потенциальным генам-кандидатам при указанной патологии несколько десятков генов. К генам-кандидатам при ХОБЛ правомерно отнести гены, кодирующие ферменты протеолиза-антипротеолиза, биотрансформации ксенобиотиков, антиоксидантной системы, гены медиаторов воспаления – цитокинов [22, 69, 99, 150, 225, 335, 439]. К генам-кандидатам при сердечно-сосудистых заболеваниях (атеросклероз, ИБС, артериальная гипертония) относят гены аполипопротеинов, гены ренинангиотензиновой системы, гены эндотелинов, гены молекул адгезии, гены цитокинов, гены факторов роста и гормонов, тромбоксанов и простагландинов, гены симпатиче-

ской нервной системы и другие [70]. Как видно, часть из перечисленных генных сетей являются общими для ХОБЛ и сердечно - сосудистой патологии.

Полиморфизм генов цитокинов. Ген TNF-α расположен на шестой хромосоме. Промоторная зона гена TNF-α представляет восемь полиморфных участков с единичными нуклеотидными заменами: -1031T/C, -863C/A, -857C/T, -575G/A, -376G/A, -308G/A, -244G/A, -238G/A. Наиболее существенными для человека представляются SNP-замены гуанина на аденин в положениях -308 и -238, которые являются функциональными. Данные нуклеотидные замены – явление достаточно распространенное, к примеру, среди белых европейцев около 27-33% в своем генотипе содержат полиморфный (редкий) аллель -308*A и около 7-10% - редкий аллель -238*A [241]. Нуклеотидная замена гуанина на аденин в позиции -308 значительно повышает транскрипционную активность и увеличивает скорость образования мРНК. Замена гуанина на аденин в положении -238 ведет к понижению продукции белка. Высокопродуцирующий аллель -308*A в большинстве случаев наследуется вместе с нормальным аллелем -238*G, а нормальный аллель -308*G с низкопродуцирующим аллелем -238*A [241].

Гены семейства IL-1 локализованы на 2-й хромосоме. Ген IL-1β содержит 22 экзона, из которых 20 альтернативные и 9 интронов, 8 из которых альтернативные. Для гена IL-1β описаны две полиморфные области. Первая располагается в зоне промотора гена и связана с заменой одного нуклеотида в положении -511, вторая – в экзоне гена, где происходит замена в положении +3953 одного нуклеотида [133]. Выявлен ряд точечных маркеров высокопродуцирующего варианта гена IL-1β, наследуемых чаще сцеплено (+3953, -3737, -1469, -999) [254].

Результаты изучения полиморфизма генов провоспалительных цитокинов, в том числе TNF-α, IL-1β при ХОБЛ противоречивы и не позволяют однозначно судить о его значение в подверженности к развитию заболевания [13; 27; 150; 246; 299; 302; 335; 361; 364; 368; 369; 385; 394; 396; 398; 410; 423; 425; 426; 446; 459; 460; 464]. Результаты метаанализов, проведенных P. Zhan с соавт. [464] (24 исследования) и Hu G.P. с соавт. [398] (18 исследований), показали, что полиморфизм -

308G/A TNF-α был значимо связан с риском развития ХОБЛ (относительный риск = 1,330 и 2,62, 95%-й доверительный интервал = 1,174-1,505 и 2-3,43, соответственно для аллеля А против аллеля G). Y.C. Chen с соавт. [364], изучая у курящих больных ХОБЛ и здоровых не курящих, распределение генотипов и аллелей полиморфных вариантов гена TNF-α в локусах -308, -863, -1031 выявили, что больные с ХОБЛ имели более низкую частоту аллеля -308А (9,7% против 15,1%, относительный риск = 0,6, p = 0,048) и генотипов, содержащих аллель А (19,3 против 30,2%, относительный риск = 0,52, p = 0,042). Результаты исследования M.R. Gingo с соавт. [385] по изучению полиморфизма гена TNF-α в пяти локусах (-1031C/T, -863C/A, -857C/T, -238G/A, -308G/A) у 423 больных ХОБЛ и 125 здоровых кавказской национальности свидетельствуют, что больные ХОБЛ имели более низкую частоту аллеля -857T и -238A.

J.M. Lee с соавт. [410] при обследовании 311 пациентов с ХОБЛ и 386 здоровых установили, что у людей с гетерозиготными вариантами полиморфных локусов (-511 C>T, -31 T>C) гена IL-1β возрастает риск развития ХОБЛ. M.H. Hsieh с соавт. [396] также подтвердили связь между предрасположенностью к ХОБЛ и полиморфизмом гена IL-1β в локусе (-31). У египтян больных ХОБЛ достоверно чаще встречался гаплотип IL-1β -31 T/C:IL-1β +3953 C/T [394].

В то же время, A. Papatheodorou с соавт. [426], AE. Hegab с соавт. [394], G. Tanaka с соавт. [446], А.Ю. Акпаровой с соавт. [13] не выявлено значения полиморфизма (-308G/A) гена TNF-α в предрасположенности к ХОБЛ и его связи с выраженностью бронхообструкции.

В отечественной литературе имеется не большое количество работ по изучению полиморфизма гена TNF-α, IL-1β, IL-6 при ХОБЛ [27; 150; 246; 299; 335; 302]. Г.Н. Сеитовой [246] показано, что генетическим фактором риска развития ХОБЛ у татар является аллельный вариант гена TNF-α (полиморфизм -308 G/A). Д.Г. Янбаевой с соавт. [335] не обнаружено существенных различий по полиморфным локусам гена TNF-α (G-308A), IL-1β (C-511T и C3953T) между выборкой больных ХОБЛ и контрольной группой, а также при сравнительном анализе

групп больных в зависимости от статуса курения. В работе Д.Г. Янбаевой с соавт. [335] выявлена ассоциация тяжелой формы ХОБЛ с гомозиготным вариантом TT гена IL-1β -511 и комбинацией генотипов GA-GG (гетерозиготного варианта в гене TNF-α в сочетании с мутацией в гене LTA в гомозиготном состояния). И.И. Черкашиной отмечена ассоциация между -308G/A полиморфизмом гена TNF-α и тяжестью течения ХОБЛ у жителей Красноярска [302]. Г.Ф. Корытиной [150] в этнической группе татар установлено, что ХОБЛ с поздней манифестацией заболевания ассоциирована с локусом TNF-α *(*-308G>A) (p = 0,019, отношение шансов = 1,49 для генотипа AG). О.С. Целоусовой не выявлено достоверных ассоциаций полиморфных локусов IL-1β (-511C>T), IL-1β (3953C>T), с развитием хронических заболеваний легких [299].

Для гена TNF-α имеется метаанализы практически для всех фенотипов, включенных в синтропию сердечно-сосудистого континуума. Анализ 31 исследования по полиморфизму TNF-α -308G/A показал, что у носителей аллеля -308A риск развития ожирения выше, чем в контрольной группе, у них значительно повышено систолическое давление. Этот же полиморфизм в отношении коронарной болезни показывает устойчивые ассоциации только в азиатских популяциях [238]. В то же время Н.В. Орловой [220] при обследовании 521 пациента г. Москва с сердечно-сосудистыми заболеваниями доказано, что генотип 2/2 гена TNF-α (-308) ассоциирован с ИБС. Дистальная локализация атеросклеротических бляшек и эктазия коронарных артерий у русских жителей г. Москвы больных ИБС коррелирует с А аллелем гена TNF-α 308 G>A [135]. В группе больных с неблагоприятными исходами после обострения ИБС чаще выявляется носительство аллеля А полиморфного маркера G (-308)A гена TNF-α [109; 221]. При АГ с полиморфизмом гена TNF-α может быть ассоциирован риск развития сердечно-сосудистых осложнений [272].

Данные исследования DL. Rios с соавт. свидетельствуют о связи полиморфизма гена IL-1β -511C>T с риском развития ИБС у африканцев [432]. E. Miranda-Malpica с соавт. в своей работе показали, что генотип TT полиморфного варианта

гена IL-1β -511 в 3,4 раза увеличивает риск развития рестенозов у больных ИБС после стентирования [424]. Г.Х. Туликовй при типировании аллельных вариантов гена IL-1β у русских и татар выявлено, что полиморфный маркер -511T/C гена ИЛ-1β ассоциирован с внезапной кардиальной смертью у русских: у носителей генотипа IL-1β*T/*T риск внезапной кардиальной смерти снижен [278]. Полиморфный маркер +3953C/T гена IL-1β ассоциируется с ИБС в присутствии дополнительных факторов риска, таких как избыточная масса тела, ожирение и гипертрофия левого желудочка сердца у этнических русских. Я.Р. Тимашевой [272] в группе мужчин, больных эссенциальной гипертонией, отмечено значительное снижение частоты гомозигот по аллелю IL-1β -511*T и повышение частоты генотипа IL-1β -511*T/*C, что позволяет оценивать генотип IL-1β -511*T/*C как маркер повышенного риска эссенциальной гипертонии (относительный риск = 1,64, p = 0,03) [272].

Интерес представляют данные С.Д. Маянской с соавт. [187], согласно которым установлено, что аллель C полиморфного локуса C+3953T гена IL-1β ассоциирована с риском развития, тяжестью и неблагоприятным характером течения ХСН у больных ИБС и АГ, тогда как, аллель T полиморфного локуса C+3953T гена IL-1β ослабляет риск развития данной патологии. Однако подобные ассоциации не были обнаружены у лиц женского пола. Кроме того, у гомозигот по аллелю C полиморфного локуса C+3953T гена IL-1β значимо более выражены нарушения сосудодвигательной функции эндотелия и систолической функции левого желудочка по сравнению с носителями аллеля +3953T. О.Н. Герасимовой с соавт. у больных ХСН выявлена связь между присутствием аллеля A полиморфного маркера G (-238) гена TNF и сниженной систолической функцией левого желудочка [71]. В работе С.Н. Шилова показано, что полиморфные варианты генов IL-1β (C+3953T), TNF-α (G-308A), выступают детерминантами риска формирования ХСН при ИБС и определяют тяжесть течения сердечной недостаточности. Автором, доказано, что полиморфные локусы гена IL-1β (C+3953T) связаны со степе-

нью выраженности нарушений сократительной функции сердца и ремоделирования левого желудочка [322].

D.G. Yanbaeva с соавт. [462] считают, что полиморфизм генов семейства TNF-α, IL-6 может выступать в качестве маркеров системного воспаления при ХОБЛ. R. Broekhuizen с соавт. [351] в своем исследовании изучали взаимосвязь полиморфизма генов с таким системным проявлением ХОБЛ, как кахексия. Определяли полиморфизм генов: IL-1β -511, IL-6 -174 и системы TNF-α (TNF-α -308 и лимфотоксин альфа +252). Распределение полиморфных варрантов гена IL-1β -511 существенно различалось между группами больных ХОБЛ с разным индексом массы тела. Е.А. Волчковой с соавт. показано, что к факторам, ассоциированным с развитием мерцательной аритмии, у больных ХОБЛ относится аллель С полиморфного маркера G (-174)C гена IL-6 [58].

Полиморфизм генов антиоксидантной системы. Наличие ДНК-полиморфизмов в структуре генов ферментов антиоксидантной системы делает каждого человека уникальным в отношении активности свободнорадикальных процессов, что и обуславливает его индивидуальную восприимчивость к неблагоприятному действию прооксидантов внешней среды [261]. Гены супероксиддисмутазы 1,2,3 локализуются соответственно в хромосомах 21, 6 и 4 (21q22.1, 6q25.3 и 4p15.3-p15.1). Ген каталазы находится на хромосоме 11p13. Полиморфизм -262 C/T гена каталазы может быть ассоциирован с градациями возраста, так у этнических татар в возрастном диапазоне от 43 до 52 лет частота аллеля T и генотипа CT статистически значимо снижена, а среди пожилых стариков и долгожителей доля носителей аллеля T и генотипа CT возрастает [227]. Результаты работ по анализу ассоциации полиморфизма -262 C/T гена каталазы с активностью фермента противоречивы. Имеются данные, что у лиц с генотипом CT и TT наблюдается более высокая концентрация фермента в эритроцитах [227].

В литературе достаточно активно обсуждается значение полиморфизма генов ферментов системы биотрансформации ксенобиотиков (цитохромы-P450, глютатион-S-трансферазы, микросомальной эпоксидгидролазы, ариламин-N-

ацетилтрансферазы), и ферментов антиоксидантной защиты, в том числе при ХОБЛ [55; 147; 190; 344; 353; 370; 384; 397; 408; 454; 461].

Л.З. Ахмадшина, изучая полиморфизм генов антиоксидантной защиты при хронических заболеваниях дыхательной системы, показала, что у больных ХОБЛ гаплотип каталаза (-262) C/(1167)T встречался с более высокой частотой [22]. По полиморфизму гена глютатинопероксидазы 1 достоверных ассоциаций с ХОБЛ автором не получено. Г.Ф. Корытиной [150] в этнической группе русских была показана ассоциация ХОБЛ с локусом гена каталазы (-262C>T), а этнической группе татар – гена супероксиддисмутазы 3 (691C>G). J.C. Mak с соавт. не выявлено значимых различий в распределении частот и аллелей полиморфных маркеров Ala16Val гена супероксиддисмутазы 2 и -262C/T гена каталазы у пациентов с ХОБЛ и здоровых [419]. R.P. Young с соавт. [463] выявили значительно более высокую частоту аллеля G и CG/GG генотипов полиморфизма в локусе 213 гена супероксиддисмутазы 3 у курящих с нормальной функцией легких по сравнению с больными ХОБЛ. Согласно данным K. Juul с соавт. [405] полиморфный маркер C213G гена супероксиддисмутазы 3 является протективным в плане развития ХОБЛ.

Подробный анализ значения полиморфизма генов антиоксидантных ферментов при гипертонической болезни представлен в диссертации М.А. Солодиловой [261]. Носительство аллеля -262T гена каталазы согласно результатам данного исследования ассоциировалось с пониженным риском развития гипертонической болезни. Автором отмечен половой диморфизм в ассоциации генов ферментов антиоксидантной защиты и предрасположенностью к гипертонической болезни. Так пониженный риск развития постоянной формы АГ у мужчин больных гипертонической болезнью ассоциировался с наличием генотипа 40AA и отсутствием генотипа 40TT гена супероксиддисмутазы 3. При гипертонической болезни М.А. Солодиловой обнаружены статистически значимые взаимодействия генотип – среда (генотипы антиоксидантной системы – курение), включающие, в том числе полиморфизмы генов антиоксидантной системы: глютатионпероксидаза 1 P198L, супероксиддисмутаза 3 A40T. Л.О. Минушкиной [189], изучено значение полимор-

физма гена супероксиддисмутазы 2 при АГ. Отмечено, что частота носительства генотипа VV полиморфного маркера Ala(-9)Val гена супероксиддисмутазы 2 оказалась выше среди больных гипертонической болезнью III стадии по сравнению с больными I и II стадиями. У больных гипертонической болезнью с наличием инфаркта миокарда в анамнезе частота аллеля V была выше. Ю.Л. Карауловой установлено, что устойчивость/чувствительность гипертрофии левого желудочка к медикаментозной терапии у больных гипертонической болезнью связана с полиморфным маркером гена каталазы (C-262T) [121].

Работа П.Г. Пардо [226] была нацелена на изучение полиморфизма генов антиоксидантной системы у больных ИБС. В группе мужчин, перенесших инфаркт миокарда до 45 лет, частота аллеля V16 полиморфного локуса Val16Ala гена супероксиддисмутазы 2 была достоверно выше, чем в группе здоровых мужчин. Различия в активности фермента между вариантами гена супероксиддисмутазы 2 V16A были недостоверны. Активность каталазы эритроцитов крови также существенно не отличалась при различных генотипах C-262T гена каталазы. Генотип TT гена каталазы (C-262T) ассоциирован с достоверно более низким уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности у мужчин, перенесших инфаркт миокарда до 45 лет и у женщин с ИБС. Е.В. Майковой с соавт. при обследовании 226 больных с ИБС и 165 здоровых лиц установлено, что генотип TT является маркером повышенного риска развития ИБС, при этом предрасполагающий к стенокардии эффект данного аллеля и генотипа более выражен у женщин [177].

Количество работ, посвященных изучению роли полиморфизма генов собственно антиоксидантных ферментов (каталаза, супероксиддисмутаза, глютатионтрансферазы) при ХОБЛ и сердечно-сосудистой патологии ограничено [271; 327]. Так, Т.В. Тилик с соавт. [271] выявлена высокая частота встречаемости гомозиготной делеции генов, кодирующих глютатионтрансферазы (GST), у пациентов с ХОБЛ, ассоциированной с ИБС, причем нулевой генотип GSTT1, в отличие от нулевого генотипа GSTM1, достоверно связан с тяжестью ХОБЛ. При наличии ассоциированного делеционного генотипа GSTM1 и GSTT1 повышен относи-

тельный риск возникновения сочетанной патологии – ХОБЛ, ассоциированной с ИБС [271].

Полиморфизм генов ренинангиотензиновой системы. Функциональная значимость ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в процессах ремоделирования с позиции молекулярной генетики может определяться уровнем продукции ангиотензина II, который зависит от генов ренина, ангиотензиногена и АПФ, а также плотностью и функциональной активностью рецепторов, которые представлены в миокарде и сосудах двумя типами. Основные эффекты ангиотензина II реализуются через рецепторы I типа.

Ген ACE расположен на 17 хромосоме человека. Его полиморфизм представлен присутствием (I-инсерция) или отсутствием (D-делеция) 287 пар нуклеотидных оснований фрагмента ДНК в 16 интроне гена. Показано достоверное увеличение активности АПФ и ангиотензина II у носителей DD-полиморфизма по сравнению с носителями гомозиготного II-генотипа. По мнению части отечественных авторов, полиморфизм гена ACE может быть ассоциирован в некоторых популяциях с проявлениями эссенциальной гипертонии, ИБС, гипертрофической кардиомиопатии, инсульта [28; 158; 178; 220; 248; 258; 279; 292]. Наблюдения других авторов не согласуются с этими представлениями [76; 157; 172; 209]. Имеющиеся противоречия данных литературы о роли генотипа ACE в детерминированности АГ и ИБС, и расширение знаний о процессах сердечно-сосудистого ремоделирования способствовали смещению акцентов в сторону поиска ассоциаций полиморфизма гена ACE с характером ремоделированием сердечно-сосудистой системы и особенностями течения ХСН [81; 171; 182; 248; 252; 295; 297].

Выявлено достоверное повышение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности и триглицеридов в группах лиц, имеющих ID и DD генотипы по полиморфизму I/D гена ACE [28]. Полиморфные варианты генов ренин-ангиотензиновой системы связаны с выраженностью атеросклеротических изменений по данным коронарографии, проксимальным и бифуркационным располо-

жением стенозов в левой коронарной артерии [135]. Генотип II гена ACE оказывает протективный эффект при внезапной сердечной смерти [162].

При анализе распределения генотипов и частоты различных аллелей у больных АГ с гипертрофией левого желудочка и без, отмечено, что частота аллеля I гена ACE была выше в группе больных с нормальной массой миокарда. Частота генотипа DD была максимальной в группе с концентрической гипертрофией миокарда [323]. По данным М.Д. Смирновой [258] у больных с гипертрофией левого желудочка любой этиологии (гипертоническая болезнь, гипертрофическая кардиомиопатия) достоверно чаще встречается генотип ID гена ACE. Генотипы DD и ID чаще встречались у пациентов с нарушенной диастолической функцией [323; 333]. Конечный диастолический размер левого желудочка ассоциирован с I/D полиморфизмом в гене ACE [297]. Продемонстрирована ассоциация генотипа DD гена ACE с дисфункцией эндотелия [322; 333]. Результаты ряда исследований свидетельствуют, что тяжесть декомпенсации ХСН, более низкие показатели систолической функции левого желудочка, а также частые госпитализации по поводу недостаточности кровообращения ассоциированы с DD генотипом гена ACE [91; 182; 322]. В то же время при проведении метаанализа исследований с количеством пациентов около 5,5 тысяч не было выявлено связи между полиморфными вариантами гена ACE и ХСН ишемического и неишемического генеза (дилатационная кардиомиопатия) [347]. О.Н. Красновой отмечено, что в группе больных ХСН, умерших в течение 5 лет наблюдения, превалируют лица с полиморфными вариантами ID/MT по генам ACE и ангиотензиногена [152].

Ген рецептора ангиотензина II типа I (AGT2R1) локализован на хромосоме 3 (3q23). Наиболее изученным является A/C полиморфизм, представляющим собой замену в 1166 позиции аденина на цитозин. Как оказалось, он тесно сцеплен с 810T>A вариантом в промоторной области гена AGT2R1, влияющим на присоединение транскрипционных факторов [319]. Среди больных гипертонической болезнью частота встречаемости гетерозигот (A1166C) гена AGT2R1 достоверно возрастала по мере увеличения степени АГ, а частота встречаемости неизмененного гена AGT2R1, наоборот, достоверно уменьшалась [213]. По данным Е.В.

Шляхто с соавт. выраженность гипертрофии миокарда левого желудочка и диастолическая дисфункция левого желудочка при гипертонической болезни не зависят от генотипа полиморфного маркера гена AGT2R1 [323]. В то же время О.Н. Обыденниковой установлена роль полиморфизма A1166C гена AGT2R1 в процессах сердечного ремоделирования: у гомозигот по сравнению с гетерозиготами нормальная геометрия левого желудочка наблюдалась достоверно реже, а эксцентрическая гипертрофия левого желудочка – чаще [213]. О.И. Яковлевой показано, что наличие аллеля C гена AGT2R1 сопряжено с более выраженной степенью ремоделирования сосудистой стенки [333]. Л.О. Минушкина [189] изучала значение полиморфного маркера A(-153)G гена AGT2R1 при гипертонической болезни. Защитным в отношении тяжести артериальной гипертонии было наличие в генотипе аллеля G. Независимыми предикторами развития диастолической дисфункции миокарда оказались возраст пациентов и генотип AA. Микроальбуминурия у больных гипертонической болезнью ассоциировалась с наличием в генотипе пациента аллеля A.

В литературе имеется не большое количество работ, свидетельствующих, что полиморфизм гена AGT2R1 (A1166C) ассоциирован с риском развития ХСН при ИБС и АГ [322; 332]. Выраженность эндотелиальной дисфункции у больных ХСН также может быть ассоциирована с полиморфизмом гена AGT2R1 (A1166C) [332]. Большинство же исследователей показали, что полиморфизм гена AGT2R1 не ассоциируется с повышенным риском возникновения ХСН [66; 184]. В работе К.И. Губаева [81] показано, что ассоциации аллельных вариантов генов ACE (I/D), AGT2R1 (1166A/C) с ХСН ишемической этиологии наблюдаются в связи с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (возрастом, ожирением, гиперхолестеринемией, отягощенным семейным анамнезом по ИБС). Полиморфизмы генов ACE, AGT2R1, ассоциированы с более выраженной ХСН (III-IV ФК) [81; 182].

В последние годы большое значение уделяется роли ген – генных ассоциаций в формировании наследственной предрасположенности [171; 183; 317]. Результаты исследований, посвященных изучению ген – генных сочетаний и их роли в процессах сердечно-сосудистого ремоделирования и развитии осложнений,

оказались более оптимистическими [171]. При анализе сочетанного взаимодействия генов было получено, что в группе пациентов с АГ достоверно чаще встречалось сочетание гетерозиготных вариантов генов 1166AC AGT2R1 и DD ACE [171; 252].

Изучены ассоциативные взаимосвязи полиморфизма гена ACE и AGT2R1 с эффективностью терапии ингибиторами АПФ и антагонистами рецептора ангиотензина II [83; 173; 182; 251; 297; 322]. Так по данным некоторых исследователей у больных с генотипом DD гена ACE на фоне приема ингибиторов АПФ отмечено более выраженное снижение функционального класса ХСН, увеличение фракции выброса левого желудочка, более значимое снижение систолического и диастолического артериального давления по сравнению с больными, имевшими генотипы II и ID [182; 322]. В то же время в работе Н.Р. Хасанова наибольшее снижение АД при терапии эналаприлом было у носителей генотипа II в гене ACE [297]. С.Е. Лозинским [173] установлено, что полиморфизм A1166C гена AGT2R1 можно считать, дополнительны фактором определяющим прогноз эффективности гипотензивной терапии при АГ. В частности больные носителя аллеля C лучше отвечают на терапию антагонистами рецепторов ангиотензина, а носители аллеля A – на ингибиторы АПФ. В работе М.Д. Смирновой у больных гипертонической болезнью носителей генотипа AA по полиморфизму A1166C гена AGT2R1 преобладало гипотензивное действие ирбесартана, а у носителей аллеля C – достижение регресса гипертрофии левого желудочка. Носители генотипа ID по полиморфизму гена ACE проявляют наибольший эффект в отношении снижения АД и уменьшения гипертрофии левого желудочка [258].

В литературе имеется не так много работ по изучению роли полиморфизма генов ренинангиотензиновой системы при ХОБЛ [161; 345; 360; 413; 441; 451; 453; 465]. Большинство исследователей не установили связи полиморфизма I/D гена ACE с риском развития ХОБЛ. J. Lee с соавт. также не выявили связи полиморфизма I/D гена ACE с риском формирования артериальной гипертонии и ИБС при ХОБЛ [412]. Ряд авторов указывают на возможную связь полиморфизма гена ACE с наличием легочной гипертензии и гипертрофии правого желудочка при

ХОБЛ [345; 441]. Н.А. Кузубовой [161] отмечено, что при ХОБЛ аллель D гена ACE является фактором высокого риска развития системной дисфункции эндотелия, а генотип D/D ассоциирован с высоким риском смертности среди лиц мужского пола в среднем и старшем возрастах.

Таким образом, изучение вклада различных генетических детерминант, в развитие ремоделирования сердца является перспективным направлением клинической медицины.

1.3.5. Роль инфекционного фактора

В последние годы обсуждается вопрос о роли инфекции, в качестве причин формирования и прогрессирования атеросклероза, ее влиянии на особенности течения ИБС [98; 102; 281; 337; 373; 389; 404; 456]. С конца XX века было проведено достаточно большое количество исследований, полученные в ходе которых данные свидетельствуют о наличии взаимосвязи между уровнем маркеров некоторых инфекций (в их числе вирус простого герпеса, цитомегаловирус, Chlamydophila pneumoniae, Helicobacter pylori и другие) и формированием атеросклеротического поражения сосудов и ИБС [2; 8; 60; 130; 337; 382]. Ассоциация Chlamydophila pneumoniae была подтверждена культивированием выделенных из атеросклеротических измененных сосудов культур, а также с помощью электронной микроскопии [337].

Chlamydophila pneumoniae может участвовать на всех этапах атерогенеза: повреждение эндотелия, клеточная инфильтрация сосудистой стенки, тромбогенез, дестабилизация атеросклеротической бляшки. Показана способность Chlamydophila pneumoniae, расти и размножаться в эндотелиальных клетках и макрофагах. In vitro Chlamydophila pneumoniae инициируют продукцию мононуклеарами цитокинов: ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6 и α-интерферона. Под действием Chlamydophila pneumoniae освобождаются протеолитические ферменты, которые активируют ре-

акции ПОЛ, способствуя образованию токсичные для эндотелия продуктов, в том числе окисленных липопротеидов низкой плотности. Вызывая нарушения захвата липопротеидов низкой плотности, Chlamydophila pneumoniae вызывают накопление атерогенных липидов макрофагами, с последующим преобразованием их в пенистые клетки. [337].

По данным А.В. Авдеева у 14,7% больных ИБС с ХСН, выявлены специфические иммуноглобулины G к Chlamydophila pneumonia [2]. Сочетание хронической инфекции рассматривается в качестве существенного фактора риска коронарного атеросклероза и аритмогенной активности миокарда [49]. Некоторые исследования свидетельствуют о связи артериальной гипертонии с маркерами внутриклеточных инфекций [316]. Латентные внутриклеточные инфекции: хламидии, цитомегаловирус, вирус простого герпеса имеют достоверную связь с функцией эндотелия [181; 296]. Ведущее значение имеют признаки микст-инфицированности по 3 и более патогенам, интегральным выражением которых является суммарная патогенная нагрузка и ее коэффициент. Показано, что частота выявления положительных титров антител иммуноглобулинов класса G к Chlamydophila pneumoniae у больных с острым коронарным синдромом выше, чем у здоровых, и у пациентов со стабильным течением ИБС [229]. Содержание иммуноглобулинов классов G и M к цитомегаловирусу, иммуноглобулинов класса M к вирусу простого герпеса повышается с увеличением функционального класса ХСН [103].

Вместе с тем, в ряде исследований ассоциация инфекции Chlamydophila pneumonia с атеросклерозом не подтвердилась [231; 337].

Бронхиальное дерево на всем его протяжении, также как и верхние дыхательные пути, в норме колонизировано разнообразными микроорганизмами. В настоящее время роль микробиотических сообществ дыхательных путей в развитии и прогрессировании бронхообструктивных заболеваний остается неопределенной [411]. Выявлено увеличение количества микроорганизмов типа Proteobacteria в респираторном тракте у больных ХОБЛ [289].

В структуре причин обострения ХОБЛ на инфекционный фактор приходится до 50%–70% [50; 88]. У пациентов с ХОБЛ наиболее часто из бронхиального секрета высеваются Streptococcus pneumonia, Haemophilus influensae, Moraxella catarhalis, по данным разных исследований их доля составляет 7%–26%, 13%–46%, 9%–20%. Реже выделяются Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, представители семейства Enterobacteriaceae [88; 159; 286; 287; 445]. По данным К.Ю. Колосовой 59% обострений при ХОБЛ связаны с микст-инфекцией [143]. Отечественные данные об участии Moraxella catarhalis в инфекционном процессе при ХОБЛ немногочисленны, что, вероятно, связано с существующими трудностями в его выделении. О.Н. Васильковой показана возрастающая роль Acinetobacter baumannii в этиологии обострений при ХОБЛ [50].

Большое значение придается респираторным вирусам [85]. Исследователями установлен различный характер вирусов, выделенных у больных ХОБЛ. Вирусная инфекция имеет патогенетическое значение в развитии бактериальных инфекций. Вирусы оказывают повреждающее действие на различные звенья системы местной защиты легких (мукоцилиарный клиренс, клеточное звено и гуморальное звено), способствуя колонизации бактерий на слизистой.

Роль атипичных возбудителей (Mycoplasma pneumoniae, Chlamydophila pneumoniae) в развитии инфекционного обострения ХОБЛ толкуется не однозначно [36; 47; 131; 208; 374]. Некоторые исследователи выявляли Chlamydophila pneumoniae у 22%–29% больных с обострением ХОБЛ, при этом данный возбудитель, как правило, был единственной причиной инфекции [208]. В работе Е.Б. Букреевой показано, что внутриклеточные патогены играют большую роль в этиологии обострения ХОБЛ (31,1%), причем C.pneumonia чаще в ассоциации с S.pneumonia и H.influenza, а M.pneumonia в виде моноинфекции [47]. По данным С.А. Касимцевой атипичные возбудители были выявлены у 58,3% больных с обострением бронхообструктивных заболеваний (бронхиальная астма и ХОБЛ): M. pneumoniae – у 20,8%, C. pneumoniae – у 28,1%, ассоциация обоих возбудителей – у 9,4% больных[131]. К.Ю. Колосовой при изучении микробиологического про-

филя у 78 больных ХОБЛ методом ПЦР, ДНК C.pneumoniae не были обнаружены ни в одном из образцов, а M.Pneumoniae всего в 2 [143].

Имеющиеся в литературе данные не только подтверждают роль бронхолегочной инфекции при обострениях ХОБЛ, но и указывают на наличие взаимосвязи тяжести обострения заболевания и характера выделенной микробной флоры [50; 143]. Так, среди больных с обострением ХОБЛ, имеющих показатель $ОФВ_1$ более 50% от должного основными этиологическими факторами инфекционного обострения служили S. pneumoniae и S. aureus. В то же время с увеличением тяжести обострения, возрастает этиологическая роль грамотрицательных микроорганизмов (Enterobactericae, P.aeruginosa) и микст-инфекции [50; 143]. Частота выделения из мокроты H.influenzae и M.catarrhalis приблизительно одинаковая среди больных с различной выраженностью бронхиальной обструкции. О.Н. Васильковой выявлена взаимосвязь между микробиологическим пейзажем мокроты и количеством обострений ХОБЛ за год. H.influenzae, S.pneumoniae, P.aeruginosa чаще высевались у пациентов, имевших большее количество обострений [50; 143].

У инфицированных атипичными возбудителями больных ХОБЛ преобладала бронхиальная обструкция средней степени тяжести. В проспективном 5-летнем наблюдении за больными с ХОБЛ с положительными титрами антител к C.□ pneumoniae установлено, что средний уровень иммуноглобулинов класса G к данному возбудителю (1:32–1:64) коррелировал с более медленными темпами падения $ОФВ_1$ у больных с ХОБЛ, в то время как уровень иммуноглобулинов класса A>1:16 ассоциировался с более быстрым нарастанием бронхиальной обструкции [10]. При обострениях бронхообструктивных заболеваний более 2–3 раз в год внутриклеточные возбудители обнаруживались достоверно чаще [10; 47].

С.В. Нестерович [208], Е.Б. Букреевой [47] показано, что большая активность воспаления и выраженность повреждения бронхиального эпителия наблюдалась у больных с обострением ХОБЛ, вызванным H.influenzae и внутриклеточными патогенами (M.pneumoniae, C.pneumoniae). Наименьшим повреждающим действием на бронхиальный эпителий обладает M.catarrhalis. Не исключено, что

имеются определенные региональные особенности в спектре возбудителей, этиологически значимых при обострении ХОБЛ [18; 50].

Фармакотерапевтическое вмешательство с использованием системных антибактериальных препаратов и глюкокортикостероидов оказывает влияние на динамичное равновесие в системе респираторного микробиома у больных ХОБЛ, инициируя ряд качественных и количественных трансформаций [289]. Так независимым фактором риска выделения P.aeruginosa была предшествующая терапия системными и/или ингаляционными глюкокортикостероидами в течение не менее 1 года [143].

В литературе мы не встретили работ по изучению зависимости наличия патологии сердечно-сосудистой системы у больных ХОБЛ от структуры инфекционного обострения заболевания.

1.4. Возможности прогнозирования течения хронической обструктивной болезни легких и формирования кардиоваскулярной патологии

Прогнозирование является одним из наиболее важных и сложных разделов деятельности врача. Методы математического прогнозирования могут быть использованы на всех этапах лечебно-диагностического процесса – от предсказания развития заболевания до количественной оценки возможных вариантов его течения и отдаленных последствий. Модели прогноза подразделяются на формализованные и эвристические. Формализованные – используют математическое описание выявленных закономерностей. Эвристические модели прогноза создаются на основании знаний экспертов. Среди формализованных моделей преобладают методы прогнозной экстраполяции (статистические). Для создания моделей прогноза течения заболевания чаще всего используют кластерный, дискриминантный анализы, метод распознавания образов, регрессионный анализ. Применение математических методов для решения задач прогнозирования при ХОБЛ началось

сравнительно недавно и включает прогнозирование заболеваемости ХОБЛ; динамики течения ХОБЛ, ее исходов и результатов лечения, математическое моделирование патологических процессов в системе дыхания [68; 93; 119; 123; 185; 236; 267; 274].

В прогностическом отношении на судьбу больных с ХОБЛ, как и с ИБС, часто влияют такие факторы, как легочная гипертензия и недостаточность кровообращения. Согласно данным Н.А. Кароли при ХОБЛ риск смерти выше, у пожилых пациентов старше 60 лет с длительностью одышки более 10 лет, курящих более 40 лет с индексом курения ≥ 50 пачка/лет [127]. Н.А. Кароли с соавт. также разработан индекс HODEH (Hypoxemia, airflow Obstruction, Dyspnea, Exercise capacity, pulmonary Hypertension), в который входят выраженность легочной гипертензии, гипоксемии, бронхообструкции, одышки, результат теста с шестиминутной ходьбой, прогностически неблагоприятным фактором риска смерти пациентов ХОБЛ является значение индекса 9–12 баллов. [126]. Для стратификации риска смерти пациентов с ХОБЛ может использоваться и индекс CIIS (Cardiac Infarction Injury Score) [127]. И.В. Ливерко с соавт. в процессе 5-летнего динамического наблюдения за 100 больными ХОБЛ был разработан интегральный показатель на основе следующих клинико-функциональных параметров, определяющих неблагоприятный исход при ХОБЛ: степень тяжести заболевания, индекс массы тела, насыщение крови кислородом, парциальное напряжение кислорода и углекислого газа, толерантность к физической нагрузке [170]. По результатам исследования Е.А. Сундуковой прогностическими предикторами летального исхода больных ХОБЛ, осложненной декомпенсированным ХЛС, являются: объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, насыщение крови кислородом, индекс массы тела, фракция выброса правого желудочка, конечный диастолический размер правого желудочка, функциональный класс ХСН, конечный диастолический объем правого желудочка [267].

У 41,6% пациентов ХОБЛ без клинических проявлений ИБС риск формирования коронарной болезни сердца в ближайшие 10 лет при анализе индекса SCORE считается высоким, у 39,8% – умеренным [127]. Предикторами коронар-

ных событий для пациентов с ХОБЛ, имеющих высокий и очень высокий коронарным риск, является сочетание таких факторов, как пожилой возраст, частота обострений ХОБЛ в год более одного, снижение резервного объема выдоха, легочная гипертензия, гиперхолестеринемия, АГ 1–2 степени [93].

Наиболее сложными для решения продолжают оставаться вопросы, касающиеся прогнозирования развития ХЛС и недостаточности кровообращения у больных ХОБЛ, поскольку на разных этапах формирования ХЛС взаимодействие и взаимовлияние факторов, обуславливающих нарушение функции внешнего дыхания, развитие легочной гипертензии и правожелудочковой недостаточности, меняется. Простые прогностические модели в такой ситуации не могут обеспечить адекватную количественную оценку риска развития ХЛС [185].

Результаты исследования П.А. Матыцина показали, что в качестве критериев ранней диагностики развития ХЛС можно использовать комплекс предикторов, объединяющий: пол больного, индекс курения, индекс массы тела, фракцию изгнания правого желудочка, Е/А, систолическое давление в легочной артерии, ОФВ,/ЖЕЛ, МОС75, СОЭ [185]. В работе Е.А. Сундуковой к прогностическим критериям, определяющими формирование и прогрессирование сердечной недостаточности у больных ХОБЛ, относят: степень тяжести заболевания, длительность и интенсивность курения, частые обострения бронхолегочной инфекции, увеличение конечного диастолического и систолического объема правого желудочка, снижение фракции выброса правого желудочка, рост общего легочного сопротивления, уменьшение Е правого желудочка и соотношения Е/А, наиболее информативными критериями являются показатели фракции выброса правого желудочка и общего легочного сопротивления [267]. Использование в этом случае факторного анализа позволяет в 83,2% случаев прогнозировать возможность развития недостаточности кровообращения у больных ХОБЛ.

Так как наследственность является самостоятельным фактором риска заболевания, необходимость включения генетических маркеров в расчеты по прогнозированию риска развития сердечно-сосудистой патологии в настоящее время становится очевидной. Однако при оценке риска развития сердечно-сосудистой

патологии обычно используется только указание на наличие в семье больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Качественная оценка наследственной отягощённости не позволяет объективно оценить вклад наследственности в становление и развитие сердечно-сосудистых заболеваний и использовать эту характеристику в прогнозировании риска развития кардиальной патологии [32]. В последние годы были предложено прогнозирование риска развития артериальной гипертонии, ИБС, характера сердечно-сосудистого ремоделирования с учетом генотипических факторов [32; 135; 152; 153; 221; 329; 331]. Имеются единичные работы, касающиеся разработки моделей прогнозирования при коморбидной патологии, включающей ИБС, АГ и ХОБЛ, где в качестве предикторов выступают генетические факторы [271].

При прогнозировании эффекта медикаментозной терапии при различных заболеваниях широкое распространение также начинает получать подход, учитывающий индивидуальные генетические особенности пациента. Ответ на лекарственный препарат определяется совокупностью генетических факторов, детерминирующих процессы метаболизма, рецепции, иммунного ответа. Модифицировать генетически зависимые механизмы способны факторы внешней среды [194]. В литературе есть работы по изучению влияния полиморфизма генов β2-адренергического рецептора на терапевтический ответ при ХОБЛ [194; 429] и единичные исследования, посвященные вопросам фармакогенетики у больных ХОБЛ с ассоциированной сердечно-сосудистой патологией [83].

Широкое всестороннее изучение и модернизация системы прогнозирования развития характера течения сердечно-сосудистой патологии при ХОБЛ с учётом знаний патогенеза, а также включая генетические факторы, является актуальной проблемой медицины, решение которой позволит усовершенствовать диспансерное наблюдение и оптимизировать лечение данной категории больных.

Вышеописанный анализ данных литературы стал поводом для проведения комплексного клинического, лабораторного и функционального исследования у больных ХОБЛ, жителей Астраханской области, с целью оптимизации системы индивидуального прогнозирования формирования сердечно-сосудистой патоло-

гии и результативности проводимой терапии.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Дизайн исследования

Работа выполнялась на клинической базе кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, согласна плана научных исследований Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения Высшего образования «Астраханского государственного медицинского университета» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ МЗ РФ) (Номер государственной регистрации №01201174980). Она включала ретроспективное и проспективное когортное исследования. Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.

Рисунок 1 – Дизайн выполненного исследования

На первом этапе с целью сбора информации о структуре госпитализированных больных ХОБЛ был проведен ретроспективный не селективный клинико-статистический анализ 534 «Медицинских карт стационарного больного» пациентов, находившихся на лечении с 2007 по 2011 гг. в терапевтическом отделении Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Астраханской области «Городская клиническая больница № 4 им. В.И.Ленина» (ГБУЗ АО «ГКБ № 4 им. В.И.Ленина»). В анализ включали такие параметры, как: пол и возраст пациента, фактор курения, длительность и степень тяжести ХОБЛ, наличие осложнений и кардиоваскулярной патологии, их длительность. Суммируя определенное количество балов в соответствии с ассоциированным заболеванием, и, добавляя один балл, на каждые десять лет жизни при превышении у пациента возраста сорока лет, рассчитывался индекс коморбидности Charlson [363].

На втором этапе работы выполнено сравнительное комплексное клинико-лабораторно-функциональное обследование 190 человек: 100 больные ХОБЛ, 30 – ИБС, 30 – АГ и 30 практически здоровых (контрольная группа). Исследование проспективное когортное. Сведения об этнической принадлежности получали путем опроса. В исследование включались лица только европеоидной расы, коренные жители Астраханской области.

На третьем этапе было проведено проспективное наблюдательное исследование за 2 группами пациентов на протяжении двух лет (всего 26 больных) с целью определения влияния отдельных генетических полиморфизмов на результативность бронхолитической терапии у больных ХОБЛ. Все пациенты ХОБЛ после выписки из стационара в качестве длительной медикаментозной бронхолитической терапии принимали тиотропия бромид в дозе 18 мкг 1 раз в сутки (препарат «Спирива», фирмы Boehringer Ingelheim, Германия), а также ингаляционные глюкокортикостероиды в виде комбинированного препарата (Будесонид/Формотерола фумарата дигидрат 80/4,5 по 2 вдоха 2 раза в день). Дополнительно в случае необходимости пациенты принимали сальбутамол. За весь период наблюдения пациенты осуществляли четыре повторных визита (через 6, 12, 18 и 24 месяцев после выписки). У 27 больных ХОБЛ, осложненной ХЛС, оценивалось влия-

ние генетических полиморфизмов на результативность медикаментозной бронхолитической терапии с добавлением антагониста рецептора ангиотензина II лозартан (препарат «Лозап» фирмы «Зентива», Чехия). Дозы лозартана титровали, исходная составляла 12,5 мг (уменьшалась до 6,25 мг при наличии артериальной гипотонии), затем ее удваивали каждые две недели после осмотра больных и оценки динамики их самочувствия за истекший период, целевой была доза 100 мг. В период титрования дозы лозартана явки к врачу назначали больным каждые две недели, в последующем – 1 раз в месяц, при визитах в 6, 12 и 24 месяца проводили комплексное обследование с оценкой: жалоб, частоты обострений, показателей $ОФВ_1$, насыщения крови кислородом $(SaO)_2$, толерантности к физической нагрузке, эхокардиографии.

На четвертом этапе удалось осуществить проспективное наблюдение за 24 больными на протяжении 5 лет из 45 обследованных пациентов с ХОБЛ, осложненной ХЛС. По результатам наблюдения среди больных выделено две группы: с благоприятным и неблагоприятным течением заболевания. Течение заболевания оценивалось нами как благоприятное, если у больных на фоне проводимого лечения состояние отвечало критериям: отсутствие нарастания легочной гипертензии и признаков ХСН, сохранение прежнего ФК ХСН, число госпитализаций по поводу ХСН не более 1 раза в год. Течение заболевания считали неблагоприятным при наличии критериев: смерть от сердечной недостаточности, нарастание признаков ХСН, увеличение на 1 и более ФК ХСН, частота госпитализаций по поводу ХСН более 1 раза в год. Характер течения заболевания оценивали ежегодно, используя сведения, полученные как при контакте с больным, так и при изучении медицинской документации. Применяя статистические методы исследования при обработке полученных на 2 этапе данных, нами разрабатывались модели прогнозирования формирования кардиоваскулярной патологии у больных ХОБЛ.

От лиц контрольной группы и больных было получено информированное согласие на включение в исследование. Протокол исследования одобрен этическим комитетом Государственным образовательным учреждением высшего про-

фессионального образования «Астраханская государственная медицинская академия» (Протокол № 5 от 25.05.2010 г).

2.2. Методы обследования

Стандартное обследование больного включало: опрос (жалобы, анамнез), проведение физикальных методов, таких как антропометрия, осмотр, пальпация, перкуссия, аускультация. Одышку у больных ХОБЛ оценивали по шкале Medical Research Council Dyspnea Scale (mMRC) – модификация шкалы Флетчера – [137], выраженность клинических симптомов – по CAT-тесту (COPD Assessment Test), рекомендованному GOLD (2011) [73].

При изучении влияния полиморфизма генов на результативность терапии для оценки выраженности клинических симптомов рассчитывали респираторный индекс (РИ) по методике Куницыной Ю.Л., Шмелева Е.И., 2003 г. [163]. РИ – это среднее значение от выраженности всех респираторных синдромов: одышка, кашель, продукция мокроты, хрипы.

Рассчитывали индекс курения: общее количество пачек/лет = (количество выкуриваемых сигарет в сутки × число лет курения)/20.

Оценивали индекс массы тела (ИМТ): ИМТ = Вес (кг) / Рост^2 (м).

Тест с 6-минутной ходьбой выполняли согласно стандартному протоколу. Исследуемому предлагалось в течение 6 минут в доступном темпе пройти по измеренному коридору максимальное расстояние. При этом пациенту разрешено было останавливаться и отдыхать, но затем он должен был продолжить ходьбу. При возникновении следующих симптомов: тяжелая одышка, боль в грудной клетке, головокружение, боль в ногах исследуемый обязан был прекратить ходьбу. До проведения теста и после него регистрировали частоту дыхания, сердечных сокращений и сатурацию кислорода. Пройденную в течение 6 минут дистанцию (6MWD), измеренную в метрах, сопоставляли с должным показателем.

Определяли индекс BODE, свидетельствующий у пациентов с ХОБЛ о степени клинико-функциональных нарушений [359].

2.2.1. Лабораторные методы исследования

Лабораторные методы исследования включали общий анализ крови, общий анализ мочи, исследование мочи на микроальбуминурию, цитологическое исследование мокроты и посев на флору, определение в крови уровней глюкозы, гликированного гемоглобина, креатинина, общего белка, калия, натрия, билирубина, активности аланиновой и аспарагиновой трансфераз, уровней общего холестерина (ХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ), фибриногена, N-концевого мозгового натрийуретического пептида (в ряде случаев для дифференциальной диагностики), ИЛ-1β, ФНО-α, малонового диальдегида (МДА), активности каталазы, наличия С-реактивного белка (СРБ), уровня иммуноглобулинов класса G к Chlamydophila pneumoniae. Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по формуле CKD-EPI.

Обнаружение бактериальной флоры в мокроте проводилась у больных в период обострения ХОБЛ с использованием микробиологических методов в соответствии со стандартом NCCLS-2000 и «Методическими рекомендациями по применению в лаборатории унифицированных микробиологических методов исследования». Исследованию подлежала утренняя мокрота. В случае отсутствия у больного спонтанно отделяемой мокроты, получали индуцированную мокроту, после ингаляции 5%-го раствора NaCl через небулайзер в течение 5-10 минут, которую в последующем и исследовали. Критериями пригодности для микробиологического исследования мокроты служили: присутствие в мазке свыше 25 сегментоядерных лейкоцитов и менее 10 эпителиальных клеток в поле зрения при просмотре, как минимум, 20 полей зрения мазка, окрашенного по Граму (Murrey-Washington, Murray,

1975). За диагностически значимую принимали концентрацию колониеобразующих единиц свыше 10^6/мл, для S.pneumoniae 10^5/л.

Содержание ХС, ХС ЛПВП и ТГ, в сыворотке крови определяли энзиматическим методом с помощью наборов «Холестерин-Витал», «Липопротеиды высокой плотности-Витал», «Триглицериды-Витал», (производство г. Санкт-Петербург). Концентрацию холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) рассчитывали по формуле W.T. Friedewald et al. (1972): ХС ЛПНП = общий ХС – (ХС ЛПВП + ТГ/2,2).

СРБ в плазме крови определяли количественно методом твердофазного иммунометрического анализа (NycoCard READER II (Норвегия) и набор для определения СРБ in vitro). СРБ-положительные считали сыворотки с его содержанием более 5,0 мг/л.

Провоспалительные цитокины ИЛ-1β и ФНО-α в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с применением коммерческих наборов ProCon IL-1β, и TNFα (производства ООО «Протеиновый контур», Санкт-Петербург, Россия) согласно прилагаемой инструкции на спектрофотометре «Униплан» производства ПКФ ПИКОН (Россия). Уровень ИЛ-1β считали нормальным, если он не превышал 15 пг/мл, ФНО-α - 2,5 пг/мл.

Содержание МДА в плазме крови и активность каталазы крови, как показатели состояния системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита», определяли спектрофотометрически по методу М.А. Королюк с соавт. [17, 148].

Иммуноглобулины класса G к Chlamydophila pneumoniae определяли методом иммуноферментного анализа с использованием наборов ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия). Согласно инструкции титр 1:5 считали сомнительным; 1:10 − слабоположительным; 1:20 − положительным; 1:40 или 1:80 − резкоположительным.

Генетические исследования выполнялись в лаборатории пренатальной диагностики Института акушерства и гинекологии им. Отта (г. Санкт-Петербург). Автор выражает благодарность старшему научному сотруднику лаборатории

к.м.н. Асееву А.В. Изучены генетические полиморфизмы 6 генов, имеющих отношение к различным звеньям патогенеза заболеваний органов дыхания и сердечно-сосудистой системы: *TNF α*(-308G>A), *IL-1β* (3953 C>T) – воспаления; каталазы *(-262C>T)* – нарушения антиоксидантной защиты; *ACE* (I/D), *AGT2R1*(1166A>C) – нарушения функционирования ренин-ангиотензиновой системы; *ApoE* (ε2, ε3, ε4) – нарушения липидного обмена.

Материалом для геномного типирования являлись образцы ДНК, выделенные из ядер лимфоцитов методом фенольно-хлороформной экстракции. Цельную венозную кровь забирали в вакутейнеры с ЭДТА и хранили до выделения не более одного месяца при температуре +4С.

Анализ генетического полиморфизма выполняли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием специфических олигопраймеров (НПО «Сибэнзим», г. Новосибирск) или ПЦР с последующей рестрикцией ампликонов на амплификаторе «Терцик» («ДНК-технология», г. Москва). Рестрикцию амплифицированных ДНК-фрагментов проводили согласно рекомендации фирмы-изготовителя (НПО Сибэнзим, г. Новосибирск). Продукты амплификации и рестрикции разделяли в 7,5% и 10% неденатурирующих полиакриламидных гелях. После окрашивания геля водным раствором бромистого этидия, проводили визуализацию в ультрафиолетовом свете.

2.2.2. Инструментальные методы обследования

Инструментальные методы включали: рентгенографию, ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ, суточное мониторирование АД, велоэргометрию (ВЭМ), эхокардиоскопию, ЛДФ, ультразвуковое исследование почек, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, пульсоксиметрию, спирографию, офтальмоскопию. Ряду пациентов для уточнения диагноза проводились: стресс-эхо-

кардиоскопия, коронарография, компьютерная томография надпочечников, а при необходимости и другие.

Пульсоксиметрия выполнялась с использованием пульсоксиметра («Nonin Medical, Ins», США).

Спирографию осуществляли на аппарате «Валента» (Санкт-Петербург, Россия). Полученные данные оценивали согласно рекомендациями Российского Респираторного общества [312]. Регистрировали следующие объемные и скоростные показатели функции внешнего дыхания: жизненная емкость легких (ЖЕЛ), $ОФВ_1$, форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), максимальная объемная скорость на уровне 25%, 50%, 75% ФЖЕЛ ($МОС_{25}$, $МОС_{50}$, $МОС_{75}$), пиковая объемная скорость (ПОС), средняя объемная скорость в интервале от 25 до 75% ФЖЕЛ ($СОС_{25-75}$), рассчитывали отношение ($ОФВ_1$/ФЖЕЛ индекс Тиффно). Вышеописанные измеряемые параметры представляли в виде процента от должных величин. Для проведения бронходилатационной пробы применяли ингаляционный бронходилататор сальбутамол – 400 мкг, при этом измеряли $ОФВ_1$ до ингаляции и через 15 минут после. Об обратимости обструкции свидетельствовало увеличение $ОФВ_1$ через 15 минут больше 12% от исходного [387].

Суточное мониторирование ЭКГ проводили по стандартной методике с использованием установки «Кардиотехника-4000» (фирма «Инкарт», г. Санкт-Петербург, Россия) и оценкой данных согласно Национальным Российским рекомендациям по применению методики Холтеровского мониторирования в клинической практике [206]. Критериями ишемических изменений по результатам проводимых 3 нагрузочных лестничных проб являлись: горизонтальная или косонисходящая депрессия сегмента ST не менее чем на 1 мм, продолжительностью не менее 1 минуты и интервалом между отдельными эпизодами не менее 1 минуты. Для оценки желудочковых нарушений ритма применяли градацию по Lown и Wolf. Анализировали следующие показателя временного и спектрального анализов ВРС: квадратный корень суммы разностей последовательных RR интервалов (rMSSD), доля соседних синусовых интервалов RR, различающихся более чем на 50 мс (pNN50), среднее стандартное отклонение интервалов RR, рассчитанных на

всех 5-минутных участках ЭКГ (SDNNi), мощность в диапазоне низких частот в нормализованных единицах (LFn), мощность в диапазоне высоких частот в нормализованных единицах (HFn), отношение низкочастотной к высокочастотной составляющей мощности (LF/HF).

При отсутствии противопоказаний с целью верификации признаков ишемии миокарда больным проводили ВЭМ, с использованием системы «Валента» и велоэргометра Tunturi (Санкт-Петербург, Россия). Физиологическим критерием положительной пробы на ИБС являлся приступ стенокардии, электрокардиографическим – горизонтальная или косонисходящая депрессия сегмента ST во время нагрузки на 1 мм ниже от исходного уровня и (или) вовремя восстановительного периода.

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) выполняли с использованием аппарата «Кардиотехника» (фирмы Инкарт, г. Санкт-Петербург, Россия). Исследование проводили с интервалами 15 мин днем и 30 мин ночью и считали достоверным, если процент неудачных измерений был меньше 15%. Оценку полученных данных осуществляли согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) и Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (РМОАГ) [239]. Анализировали следующие параметры: средние суточные и максимальные значения систолического и диастолического АД (САД и ДАД), их вариабельность, индекс времени гипертензии САД и ДАД, степень ночного снижения АД. За верхнюю границу нормальных показателей АД для среднедневных принимали значения 135 и 85 мм. рт. ст., а для средненочных – 120 и 80 мм. рт. ст. Пациента в зависимости от степени снижения АД (СНС САД/ДАД) относили к одной из групп по профилю АД: СНС САД/ДАД от 10 до 20% – дипперы (dippers); СНС САД/ДАД от 0 до 10% – нондипперы (non-dippers); СНС САД/ДАД ниже 0 – найтпикеры (nightpeakers); СНС САД/ДАД более 20% – овердипперы (overdippers).

Эхокардиография (Эхо КГ) проводилась одним исследователем с использованием ультразвукового сканера «Vivid 7» (GE Dinged Ultrasound AS, Норвегия), используя режимы: одномерный, двумерный, допплерэхокардиоскопии (частота

датчика 3,5 МГц) в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации эхокардиографии [290; 321; 390; 436].

Определяли следующие параметры: толщину межжелудочковой перегородки в диастолу (ТМЖП), задней стенки левого желудочка в диастолу (ТЗСЛЖ), конечный диастолический и систолический размер левого желудочка (КДР И КСР ЛЖ), продольный размер левого предсердия (ЛП), толщину передней стенки правого желудочка в диастолу (ТПСПЖ), размер правого предсердия (ПП), конечный диастолический размер правого желудочка (КДР ПЖ), ширину легочной артерии (ЛА).

Рассчитывали:

- конечный систолический и диастолический объем левого желудочка (КДО и КСО ЛЖ) по методике Simpson;
- ударный объем (УО);
- минутный объем (МО);
- фракцию выброса левого желудочка;
- массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) (метод R.V.Devereux);
- относительную толщину стенок левого желудочка;
- относительную толщину стенок правого желудочка;
- среднее давление в легочной артерии (СрДЛА) (формула A.Kitabatake, log10(СрДЛА) = -2,8 х (ВУ ПЖ/ВИ ПЖ) + 2,4,

где ВУ – время ускорения потока, ВИ – время его изгнания в выходном тракте правого желудочка.

- общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС):

ОПСС = ((АД$_{сист}$-АД$_{диаст}$) / 3 + АД$_{диаст}$) / МО;

- общее легочное сопротивление (ОЛС): ОЛС = (СрДЛА - 50) х 80 / МО.

В работе для сравнения применяли индексированные показатели систолического и диастолического объемов, массы миокарда, так как данные параметры различаются в зависимости от роста, веса, пола пациента. Площадь поверности тела (ППТ) вычисляли по формуле:

ППТ (м2) = 0,007184 х Р х 0,725 + В х 0,425,

где Р – рост, В – вес.

Методом импульсной допплерэхокардиоскопии проводили оценку диастолической функции левого и правого желудочков. Исследование осуществляли только при синусовом ритме. Определяли: максимальную скорость раннего наполнения ЛЖ и ПЖ (Е ЛЖ, Е ПЖ), максимальную скорость позднего наполнения ЛЖ и ПЖ (А ЛЖ, А ПЖ), их соотношение (Е/А ЛЖ и ПЖ), время изоволюмического расслабления левого желудочка (IVRT ЛЖ), время замедления потока раннего диастолического наполнения (DT ЛЖ и DT ПЖ). Выделяли типы диастолической дисфункции левого желудочка:

ригидный – при Е/А < 1, IVRT более 100 мсек, DT > 200 мсек;

псевдонормальный – при 1 < Е/А<2, IVR менее 100 мсек; DT 150–200 мсек;

рестриктивный – при Е/А > 2, IVRT менее 60 мсек, DT < 150 мсек.

Согласно рекомендациям американского общества по эхокардиографии выделяли следующие типы диастолической дисфункции правого желудочка [390]:

ригидный – Е/А < 0,8;

псевдонормальный – Е/А 0,8–2,1;

рестриктивный – Е/А > 2,1, DT < 120 мсек.

Критериями гипертрофии миокарда левого желудочка считали: ТМЖП и/или ТЗСЛЖ > 1,1 см, ММЛЖ > 266г., индекс ММЛЖ (иММЛЖ) > 125 г/м^2 у мужчин и 110 г/м^2 у женщин (достаточно наличие 2 из 3 показателей).

Согласно значениям иММЛЖ и расчетного параметра ОТС определяли один из типов геометрии ЛЖ: 1) нормальная геометрия ЛЖ (иММЛЖ – норма, ОТС – 0,35–0,40); 2) концентрическая гипертрофия левого желудочка (иММЛЖ > нормы, ОТС > 0,40); 3) эксцентрическая гипертрофия левого желудочка (иММЛЖ > нормы, ОТС – 0,35–0,40); 4) концентрическое ремоделирование левого желудочка (иММЛЖ – норма, ОТС > 0,40).

Критериями гипертрофии миокарда правого желудочка считали показатель ТПСПЖ, превышающий 0,5 см. Критерием дилатации правого желудочка служила величина КДР ПЖ, превышающая 3 см.

Лазерную допплеровскую флуометрию (ЛДФ) проводили на лазерном анализаторе капиллярного кровотока с компьютерной обработкой данных «ЛАКК—02» (НПП «Лазма», Москва) с использованием базового светового зонда для чрескожных исследований. Зонд размещали на наружной поверхности левого предплечья, в точке, находящейся в середине отрезка горизонтальной линии, проведенной выше основания шиловидных отростков локтевой и лучевой костей на 4 см. и фиксировали лейкопластырем. Обследование проводили в помещении с температурой +22-24º. Исходную запись кровотока пациентов в условиях физиологического покоя в положении лежа на спине, осуществляли в течение 10 минут в указанной точке. На втором этапе проводили функциональную окклюзионную пробу. Допплерограмму после удаления артефактов подвергали компьютерной обработке с использованием программы LDF 2.20.0.507 WL (НПП «Лазма», Москва). Определяли следующие показатели микроциркуляции: среднее арифметическое значение величины перфузии (ПМ), его среднее квадратическое отклонение (СКО), коэффициент вариации (Kv); показатель микроциркуляции в процессе окклюзии ($ПМ_{оккл}$) и развития реактивной постокклюзионной гиперемии ($ПМ_{макс}$); резерв капиллярного кровотока (РКК), ритмические составляющие спектра: амплитуда волн кардиодиапазона (ACF), амплитуда медленных волн (ALF).

С учетом данных исходного кровотока и после проведения функциональных проб делали заключение о гемодинамическом типе микроциркуляции, используя классификацию В.И. Маколкиным с соавт., предусматривающую нормоциркуляторный, гиперемический, спастический, стазический и застойный гемодинамические типы микроциркуляции [139, 188].

2.3. Статистический анализ данных

Статистический анализ данных осуществляли с помощью программы «Statistica for Windows» v. 11.0. Выборки на принадлежность к нормальному распре-

делению проверяли, применяя критерий Колмогорова-Смирнова. Для описания характера распределения признаков использовали средние величины (M) и стандартное отклонение (SD). В случае, когда распределение вариационных рядов не соответствовало критериям нормальности, применяли методы непараметрической статистики, определяли медиану (Me) и межквартильный интервал (от 25% до 75%). Для сравнительного анализа числовых данных при нормальном их распределении использовали t-критерий Стъюдента для 2-х независимых выборок, а для нескольких групп – метод дисперсионного анализа ANOVA. Для сравнения непараметрических параметров между двумя независимыми группами применяли критерии Манна-Уитни, для нескольких групп – метод Круаскала-Уоллиса. Для сравнения частот бинарного признака использовали критерий χ^2. Для таблиц сопряженности с 1-й степенью свободы (2x2) применяли коррекцию Yates, а если ожидаемое число наблюдений в любой из клеток таблицы сопряженности было менее 5 – точный критерий Fisher, с указанием величины p для двухстороннего его варианта. При парном сравнении количественных признаков в связанных группах использовали критерий Вилкоксона. Зависимость между различными показателями определяли путем корреляционного и регрессионного анализа с расчётом коэффициента корреляции Пирсона (r) и критерия ранговой корреляции Спирмена (R). При сравнении двух качественных признаков или количественного и качественного признаков применяли Gamma-корреляцию. Связь оценивали как сильную при значении коэффициента 0,7 и более, как среднюю – при 0,3–0,7, слабую – при 0,3 и менее. Для всех видов анализа за уровень статистической значимости принимали $p < 0,05$.

Соответствие распределения частот генотипов ожидаемому оценивали, исходя из равновесия Харди-Вайнберга, используя критерий χ^2. Коэффициент соотношения шансов (odds ratio – OR), отражающий во сколько раз выше вероятность обладать тем или иным признаком, при наличии определенного генотипа, рассчитывали при достоверных отличиях между сравниваемыми частотами генотипов и аллелями генов в исследуемых группах по формуле:

$$OR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)},$$

где a – число индивидуумов с данным маркером в исследуемой группе;

b – число индивидуумов без данного маркера в исследуемой группе;

c – число индивидуумов с данным маркером в контрольной группе;

d – число индивидуумов без данного маркера в контрольной группе.

Границы доверительного интервала (coincendence interval - CI) определяли по формулам:

$L=\ln(OR) - tm$, $U=\ln(OR) + tm$,

где ln(OR) – натуральный логарифм для величины OR, L – нижняя граница доверительного интервала, U – верхняя граница доверительного интервала, t- значение t критерия, m – стандартная ошибка для OR, вычисленная по формуле:

$$m = \sqrt{((b/a)/(b+a))+((d/c)/(d+c))}$$

Значение OR < 1 свидетельствовало об отрицательной ассоциации определенного признака с заболеванием, OR > 1 – о положительной.

Для построения моделей прогнозирования признака применяли метод логистической регрессии. Определение независимых переменных проводили путем регрессионного анализа пошаговым методом. Критерием согласия реального распределения наблюдения выступал процент правильной переклассификации. Оценку вероятности отсутствия неблагоприятного течения заболевания проводили метод регрессионного анализа выживаемости Каплана–Мейера с вычислением достоверности по критерию long rank.

2.4. Характеристика лиц, отобранных на второй этап исследования

В первую группу было включено 40 больных изолированной ХОБЛ, во вторую – 60 больных ХОБЛ с сердечно-сосудистыми заболеваниями (24 – ХОБЛ с АГ; 36 – ХОБЛ с ИБС), при этом длительность ХОБЛ превышала длительность АГ или

ИБС. Третью группу представляли больные изолированными сердечно-сосудистыми заболеваниями (30 больных изолированной эссенциальной АГ; 30 больных ИБС: Стенокардией напряжения). В четвертую (контрольную) группу – вошли 30 добровольцев, признанных практически здоровыми, с учетом, отсутствия по результатам обследования признаков поражения органов дыхания и кардиоваскулярной системы.

Критериями исключения из исследования служило наличие следующих заболеваний:

- острые формы ИБС;
- спонтанная стенокардия;
- пороки сердца;
- фибрилляция предсердий постоянная форма;
- некоронарогенные заболевания миокарда (кардиомиопатии, миокардиты);
- злокачественные новообразования любой локализации;
- диффузные болезни соединительной ткани;
- туберкулез;
- бронхиальная астма, атопические заболевания;
- профессиональные заболевания легких;
- патология щитовидной железы;
- сахарный диабет;
- ожирение (ИМТ > 30 кг/м^2);
- заболевания печени и почек в стадии декомпенсации.

Диагноз ХОБЛ устанавливали в соответствии с критериями программы «Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ» GOLD (2011, 2013, 2014 гг.) [73; 387; 388]. Основным показателем, указывающим на наличие ХОБЛ, выступало постбронходилатационное значение ОФВ$_1$/ФЖЕЛ < 0,70. Степень тяжести ХОБЛ определяли на основании постбронходилатационного значения ОФВ$_1$, оцененного в процентах от должных величин: легкая степень – ОФВ$_1$ ≥ 80%, средней тяжести – 50% ≤ ОФВ$_1$ < 80%, тяжелая – 30% ≤ ОВФ$_1$ < 50%, крайне тяжелая – ОФВ$_1$ < 30% от должного.

Диагностика дыхательной недостаточности (ДН) основывалась на определении насыщения крови кислородом не инвазивным методом. Наличие ДН констатировали при SaO2 ниже 95% [309]. Учитывали так же классификацию дыхательной недостаточности А.Г. Дембо (1975 г.), модифицированную Л.Л. Шиком и Н.Н. Канаевым (1980 г.) [1 11].

Диагностика ХЛС базировалась на наличии критериев гипертрофии и дилатации правого предсердия и правого желудочка по общепринятым данным ЭКГ и эхокардиоскопии. Признакам гипертрофии и дилатации ПЖ по данным эхокардиоскопии являлись: ТПСПЖ более 5 мм и (или) КДР ПЖ более 3 см. Критерием легочной гипертензии в соответствии с рекомендациями ВНОК (2007 г.) считали повышение СрДЛА в условиях покоя выше 25 мм. рт. ст., при диагностике легочной гипертензии так же учитывали рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского общества пульмонологов по диагностике и лечению легочной гипертензии (2015 г.) [202; 239].

Под обострением ХОБЛ понимали острое ухудшение состояния больного, по своей тяжести выходящее за пределы нормальной суточной вариабельности симптомов, и требующее изменения схемы используемой терапии [73].

По результатам интегральной оценки здоровья, с учетом рекомендаций GOLD (2011 г., 2014 г.) [73], пациенты ХОБЛ были разделены на 4 группы риска (A, B, C, D):

Диагноз «ИБС. Стенокардии напряжения» устанавливали на основании клинических и функциональных методов обследования в соответствие с рекомендациями ВНОК (2008 г.), клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации по диагностике и лечению хронической ишемической болезни сердца (2013 г.) и стабильной ишемической болезни сердца (2016 г.) [92; 203; 264]. Основанием диагностики стабильной стенокардии служили присутствие типичного ангинального болевого синдрома, продолжительностью не более 20 минут, связанного с физической нагрузкой, наличие эффекта от приема нитратов для его купирования и ишемических изменений на ЭКГ при ВЭМ или при суточном мониторировании ЭКГ. Функциональный класс стабиль-

ной стенокардии напряжения устанавливали согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов. По показаниям проводилась коронарография.

Диагностику АГ, ее степень, стадию и расчет риска осложнений осуществляли согласно Российскими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертонии (2013 г., 2016 г.) [20; 240].

Диагностику ХСН проводили в соответствии с Национальными рекомендациями ВНОК, ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (2013 г., 2016 г.) [200; 204]. Определяли функциональный класс сердечной недостаточности (ФК СН) по классификации Нью-Йоркской Ассоциации сердца (NYHA).

Наличие дислипидемии определяли в соответствии с рекомендациями ВНОК по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена (2012 г., 2017 г.) [201; 205].

Группы больных, включенных во второй этап исследования, были сопоставимы по возрасту (критерий Круаскала-Уоллиса H = 7,92, p = 1,606). Медиана возраста больных ХОБЛ равнялась 61,0 (55,0:60,0), больных ИБС – 58,0 (56,0:61,0), артериальной гипертонией – 60,5 (58,0:67,0) лет, практически здоровых – 57,5 (50,0:64,0) лет.

Характеристика обследованных лиц по полу и возрасту представлена в Таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика обследованных лиц по полу и возрасту

Группа	Диагноз	Число обследованных			Возраст Me (Q25:Q75)
		Всего	Мужчины	Женщины	
1	ХОБЛ	40	33	7	58,5 (52,5:67,5)
2	ХОБЛ с АГ	24	14	10	62,0 (59,0:63,5)
	ХОБЛ с ИБС	36	26	10	63,0 (57,0:67,5)
3	АГ	30	18	12	58,0 (56,0:61,0)
	ИБС	30	19	11	65,5 (58,0:67,0)
4	Практически здоровые	30	19	11	57,5 (50,0:64,0)
Всего		190	129	61	60,0 (55,0:65,0)

По возрастному показателю между подгруппами больных имели место статистически значимые различия. В группе больных ХОБЛ с ИБС по сравнению с группой пациентов с АГ и в группе больных с ИБС по сравнению с группой пациентов с АГ отмечены более высокие значения среднего возраста ($p = 0,026$ и $p = 0,045$, соответственно). По полу удалось достичь идентичности групп, так соотношение мужчин и женщин статистически значимо не различались ($\chi^2 = 6,66$, $df = 5$, $p = 0,247$).

В Таблице 2 представлена характеристика больных ХОБЛ по степени тяжести заболевания, не отмечено статистически значимых различий между группами больных ($\chi^2 = 0,95$, $df = 4$, $p = 0,917$).

Таблица 2 – Характеристика обследованных больных ХОБЛ по степени тяжести заболевания

Диагноз	Всего	Степень тяжести ХОБЛ		
		II	III	IV
ХОБЛ	40	9	17	14
ХОБЛ с АГ	24	8	9	7
ХОБЛ с ИБС	36	9	15	12
Всего	100	26	41	33

В Таблице 3 представлено распределение обследованных больных ХОБЛ тяжелой и крайне тяжелой степени по фенотипу.

Не выявлено значимых отличий в соотношении лиц с эмфизематозным и бронхитическим типами ($\chi^2 = 1,12$, $df = 2$, $p = 0,571$). Больные ХОБЛ с тяжелой и крайне тяжелой степенью имели следующее соотношение фенотипов: бронхитический в 59,5% случаев (44 больных), эмфизематозный – в 21,6% (16 больных) и смешанный – в 18,9% (14 больных).

В Таблице 4 отражено распределение больных ХОБЛ в группах учетом интегральной оценки риска (GOLD 2011 г., 2014 г.).

Таблица 3 – Характеристика обследованных больных ХОБЛ тяжелой и крайне тяжелой степени по фенотипу заболевания

Диагноз	Всего	Фенотип ХОБЛ		
		Бронхитический	Эмфизематозный	Смешанный
ХОБЛ	31	19	5	7
ХОБЛ с АГ	16	7	2	7
ХОБЛ с ИБС	27	18	9	0
Всего	74	44	16	14

Таблица 4 – Характеристика обследованных больных ХОБЛ согласна интегральной оценки риска (GOLD, 2011 г., 2014 г.)

Диагноз	Всего	Группы			
		A	B	C	D
ХОБЛ	40	6	2	26	6
ХОБЛ с АГ	24	1	3	15	5
ХОБЛ с ИБС	36	2	3	25	6
Всего	100	9	8	66	16

Как видно из представленной в Таблицах 5 и 6 клинической характеристики больных, обследование которых было выполнено на втором этапе исследования, пациенты ХОБЛ с ИБС имели статистически значимо большую длительность бронхолегочной патологии, чем больные изолированной ХОБЛ (p = 0,046). В группе больных ХОБЛ с ИБС II ФК стенокардии имели 18 человек, III ФК также 18, АГ зарегистрирована у 18 человек, длительность ИБС составила 7,5 ± 1,3 лет. Среди пациентов ХОБЛ с АГ длительность АГ составила 8,0 (5,0;11,5) лет. Группы больных ХОБЛ были сопоставимы по индексу курения, ИМТ, частоте обострения ХОБЛ, показателям SaO_2, $ОФВ_1$, СрДЛА. Больные изолированной АГ и ХОБЛ в сочетании с АГ были сопоставимы по индексу курения, ИМТ, уровню АД, длительности АГ, ФК ХСН. Больные изолированной ИБС и ХОБЛ с ИБС были сопоставимы ИМТ, по индексу курения, ФК стенокардии, длительности ИБС, ФК ХСН. СРБ в крови статистически значимо чаще выявлялся у больных ХОБЛ с ИБС по сравнению с больными изолированной ХОБЛ (χ^2 = 5,18, df =1, p = 0,041) и больными ХОБЛ с АГ (χ^2 =5,88, df = 1, p = 0,031).

Таблица 5 – Клиническая характеристика обследованных больных ХОБЛ

Показатель	Больные ХОБЛ, n=40	Больные ХОБЛ с АГ, n=24	Больные ХОБЛ с ИБС, n=36
Длительность ХОБЛ, лет (M±SD)	15,4±8,3	18,0±8,7	20,1±7,9**
Индекс курения, пачек-лет (Me (Q25;Q75))	32,5 (20,0;45,0)	11,3 (1,9;40,0)	30,0 (13,8;37,5)
ИМТ (M±SD)	24,1±3,6	24,7±2,3	25,7±3,1
Частота обострений ХОБЛ, (M±SD)	2,2±1,0	2,3±1,2	2,6±1,0
Наличие ХЛС, абс. число больных	19	8	18
ДН, абс. число больных I II	36 13 23	23 6 17	36 12 24
САД, мм.рт.ст. (Me (Q25;Q75))	130,0 (120,0;140,0)	152,5* (145,5;165,0)	142,5** (140,0;160,0)
ДАД, мм.рт.ст. (Me (Q25;Q75))	80 (75;80)	90 (80;90)*	80 (80;90)**
ФК стенокардии, абс. число больных II III	-	-	 18 18
ФК ХСН, абс. число больных I II III	19 4 6 9	14 6 5 3	25 7 12 6
$ОФВ_1$, % (M±SD)	41,6±15,5	41,5±15,9	39,6±14,8
Индекс Тиффно (M±SD)	55,7±10,0	55,6±10,6	56,2±12,2
SaO_2, % (M±SD)	92,1±2,6	91,5±3,5	91,5±2,6
СрДЛА, мм.рт.ст. (M±SD)	26,4±6,6	25,3±7,4	28,3±7,8
Эритроциты, $x10^{12}$/л (M±SD)	4,6±0,4	4,6±0,4	4,7±0,4
Гемоглобин, г/л (M±SD)	146,5±14,7	144,9±15,1	148,6±11,9
Лейкоциты, $x10^9$/л (M±SD)	7,8±1,8	7,4±2,2	7,2±2,4
СОЭ, мм/ч (Me (Q25;Q75))	15,0(10,0;18,5)	13,0(10,0;20,0)	15,0(12,0;18,0)
Положительный СРБ, абс. число больных	14	7	22 **,***

*- P < 0,05 между 1 и 2 группой, **-между 1 и 3 группой, ***- между 2 и 3 группой

Таблица 6 – Клиническая характеристика обследованных больных АГ и ИБС

Показатель	Больные с АГ, n=30	Больные с ИБС, n=30
Анамнез курения, пачек-лет (M±SD)	21,2±6,7	25,8±12,3
Индекс массы тела (M±SD)	25,7±2,0	25,8±3,2
Наличие АГ, абс. число больных (% в группе)	30	19
Длительность АГ, лет (Me (Q25;Q75))	10,0 (7,0;15,0)	8,5 (0;15,0)
САД, мм.рт.ст. (Me (Q25;Q75))	150,0 (145,0;165,0)	140,0 (130,0;150,0)
ДАД, мм.рт.ст. (Me (Q25;Q75))	90,0 (80,0;90,0)	80,0 (80,0;90,0)
Длительность ИБС, лет (M±SD)	-	6,9±5,7
ФК стенокардии, абс. число больных II III	 - -	 10 20
Наличие аритмий по данным ЭКГ, абс. число больных Предсердная экстрасистолия Желудочковая экстрасистолия БПНПГ БЛНПГ A-V блокада I степени	 2 - - 4 -	 2 6 - 6 1
ФК ХСН, абс. число больных I II III	18 12 6 0	26 13 6 7
Эритроциты, $x10^{12}$/л (M±SD)	4,6±0,3	4,5±0,3
Гемоглобин, г/л (M±SD)	143,2±31,6	138,8±14,4
Лейкоциты, $x10^{9}$/л (M±SD)	7,6±1,3	6,9±1,8
СОЭ, мм/ч (M±SD)	8,9±3,3	9,8±3,2
Положительный тест на СРБ, абс.	9	13

2.5. Характеристика больных, включенных в третий и четвертый этапы исследования

В третий этап исследования было включено две группы больных: первая для оценки влияния генетических полиморфизмов (C+3953T гена ИЛ-1β и C-262T гена каталазы) на результативность стандартной бронхолитической терапии при ХОБЛ, вторая – для оценки влияния генетических полиморфизмов (C+3953T гена ИЛ-1β, C-262T гена каталазы, C1166A гена AT2P1) на результативность стандартной бронхолитической терапии в комбинации с антагонистом рецептора

ангиотензина II при ХОБЛ, осложненной ХЛС. В исследование не включали больных с сочетанными ИБС, сахарным диабетом. В первую группу вошло 26 больных ХОБЛ III степени тяжести. Средний возраст больных составил 61,2 ± 2,3 года, мужчин 20, женщин 6, средняя длительность ХОБЛ – 17,7 ±7,6 лет, частота обострений – 2,3 ± 0,8, индекс курения – 32,6 ± 19,8 пачек-лет. Во вторую группу вошло 27 больных ХОБЛ, осложненной ХЛС. Средний возраст больных составил 60,5 ± 8,8 лет, мужчин 23, женщин 4, средняя длительность ХОБЛ – 17,1 ± 1,5 лет, частота обострений – 2,9 ± 0,9, индекс курения – 36,2 ± 16,6 пачек-лет.

На четвертом этапе долгосрочное (5-летнее) проспективное наблюдение было осуществлено за 24 больными (мужчин 10, женщин 14), средний возраст 58,9 ± 7,7 лет, средняя длительность ХОБЛ – 16,9 ± 8,2 года, частота обострений – 2,9 ± 1,0, индекс курения – 35,4 ± 17,2 пачек-лет. Через 5 лет наблюдения у 10 человек не зарегистрировано неблагоприятных событий, а у 14 они зафиксированы. При этом группы лиц, имевших и не имевших неблагоприятные события, существенно не отличались по полу, возрасту, индексу курения, длительности ХОБЛ, частоте обострений и выраженности бронхообструкции.

СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-СТАТИСТИЧЕСКИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ И ТЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ ПРИ ХОБЛ (ПО ДАННЫМ РЕТРОСПЕКТИВНОГО АНАЛИЗА МЕДИЦИНСКИХ КАРТ СТАЦИОНАРНЫХ БОЛЬНЫХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ ГОРОДСКОЙ БОЛЬНИЦЫ)

По данным литературы около 10% всех госпитализаций прямо или косвенно связаны с ХОБЛ [421]. Нами был проведен ретроспективный анализ 534 медицинских карт стационарных больных ХОБЛ, госпитализированных в терапевтическое отделение ГБУЗ АО «ГКБ № 4 им. В.И. Ленина» за период с 2007 по 2011 годы.

За период 2007–2011 гг. в терапевтический стационар ГБУЗ АО «ГКБ № 4 им. В.И. Ленина» было госпитализировано 376 пациентов, у которых причиной обращения явилась ХОБЛ, что составило 534 случаев госпитализации (в 2007 г. – 26 случаев, в 2008 г – 82 случая, в 2009 г. – 108 случаев, в 2010 г. – 134 случая, в 2011 г. 184 – случая), 9,1% от общего числа случаев госпитализации в терапевтическое отделение и 37,4% от числа случаев госпитализации на пульмонологические койки. Среди 376 пациентов мужчин было – 207 (55,1%), женщин – 169 (44,9%). Средний возраст пациентов на момент первой госпитализации составил 61,0 (53,0;71,0) лет (в 2007 г. – 58,0 (47,0;73,0); в 2008 г. – 61,0 (54,0;69,0); в 2009 г. – 63,0 (53,0;71,0); в 2010 г. – 57,0 (52,0;66,0); в 2011 г. – 61,0 (53,0;71,0)). Средний возраст мужчин 61,0 (55,0;70,0) лет, женщин 59,0 (51,0;72,0) лет. Среди госпитализированных лица трудоспособного возраста составили 169 человек (45%) (мужчин 94, женщин 75). Количество инвалидов было 86 человек (22,9%), мужчин 47, женщин 39. Из них вторую группу инвалидности имело – 35 человек (40,7%), третью – 51 (59,3%). Статистически значимых различий в распределении больных по группам инвалидности между мужчинами и женщинами не выявлено ($\chi^2 = 1,9$, df = 1, p = 0,191).

Средняя длительность ХОБЛ на момент первой госпитализации в стационар составила 14,2 ± 8,8 лет. У мужчин и женщин средняя длительность заболевания на момент госпитализации статистически не отличалась (14,3 ± 8,3, против 14,2 ± 9,3 лет, p = 0,884). Из 376 пациентов 182 (48,4%) уже госпитализировались ранее по поводу обострения ХОБЛ.

Результаты анализа, направленного на выявления табакокурения, показали, что среди госпитализированных больных ХОБЛ 212 (56,4%) были активными курильщиками, 26 (6,9%) бывшими курильщиками и 138 (36,7%) человек активно не курили. Среди мужчин с ХОБЛ курили когда-либо 177 (85,5%), индекс курения составил 38,0 (25,0;45,0) пачек-лет, среди женщин 61 (36,1%), индекс курения – 20,0 (12,0;20,0) пачек-лет, различия статистически значимые (p < 0,001).

Распределение госпитализированных больных по степени тяжести ХОБЛ было следующим: II степень имели 142 человека (37,8%), III степень – 173 (46,0%), IV степень – 61 (16,2%). Среди мужчин II степень отмечена у 60 человек (29,0%), III степень – у 99 (47,8%), IV степень – у 48 (23,2%), а среди женщин 82 (48,5%), 74 (43,8%) и 13 (7,7%) соответственно. Различия между мужчинами и женщинами статистически значимы (χ^2 = 23,7, df = 2, p < 0,001).

У 136 (36,2%) больных (65 мужчин и 71 женщин) ХОБЛ сочеталась с АГ. Первая степень АГ зарегистрирована у 64 (47,1%) лиц, вторая – у 63 (46,3%) и третья – у 9 (6,6%). Средний возраст больных в группе ХОБЛ с АГ был существенно выше (p < 0,001), чем в группе больных, не имевших АГ (65,5 (56,0;73,0) лет, против 59,0 (51,0;70,0) лет). Частота встречаемости АГ у мужчин составила 31,4%, а у женщин 42,0%, различия статистически значимы (χ^2 = 4,54, df = 1, p = 0,040). У больных ХОБЛ при наличии АГ средняя длительность бронхолегочного заболевания была статистически значимо (p < 0,001) выше, чем у лиц без АГ (16,3 ± 8,6 против 13,1 ± 8,7 лет). Средняя длительность АГ у больных ХОБЛ составила 8,6 ± 4,6 года, у мужчин 9,2 ± 4,7, у женщин 8,1 ± 4,5 года (различия статистически не значимые, p = 0,172). У 21 (16,3%) пациента (10 женщин и 11 мужчин) АГ существовала до формирования ХОБЛ. Индекс курения у больных ХОБЛ с АГ и

без нее существенно не отличался (30,0 (20,0;40,0) и 30,0 (20,0;40,0) пачек-лет, соответственно). Среди больных ХОБЛ с АГ 32 (23,5%) пациента имели II степень тяжести ХОБЛ, 84 (61,8%) – III степень и 20 (14,7%) – IV степень (различия по распределению по степени тяжести бронхолегочного заболевания среди пациентов ХОБЛ с АГ и без нее статистически значимы $\chi^2 = 23,2$, df = 2, $p < 0,001$).

Среди госпитализированных больных у 97 (25,8%) (59 мужчин и 38 женщин) ХОБЛ сочеталась с ИБС. Стабильная стенокардия напряжения имела место у 90 больных (у 45 – II функционального класса, у 45 – III). На наличие инфаркта миокарда в анамнезе указывало 38 пациентов (39,2%). Средний возраст больных ХОБЛ с ИБС составил 69,0 (60,0;74,0) и был статистически значимо ($p < 0,0001$) выше, чем у больных ХОБЛ без ИБС – 57,0 (50,0;69,0). Частота встречаемости ИБС у мужчин больных ХОБЛ составила 28,5%, у женщин – 22,5%, разница статистически не значима ($\chi^2 = 1,5$, df = 1, $p = 0,227$). Средняя длительность ХОБЛ в случаях сочетания с ИБС была статистически значимо ($p = 0,023$) выше, по сравнению с группой лиц без ИБС (16,2 ± 9,0 против 13,5 ± 8,6 года). Средняя длительность ИБС составила 7,2 ± 4,3 года, у мужчин 7,4 ± 4,9 лет, у женщин 6,8 ± 3,2 лет (различия статистически не значимые, $p = 0,490$). У 13 (13,5%) пациентов (8 мужчин и 5 женщин) ИБС существовала до формирования ХОБЛ. Больные ХОБЛ с ИБС и без ИБС имели сопоставимый индекс курения (30,0 (20,0;40,0) и 30,0 (20,0;40,0) пачек-лет). Среди больных ХОБЛ с ИБС 23 (23,7%) пациентов имели II степень тяжести ХОБЛ, 53 (54,6%) – III и 21 (21,7%) – IV (различия по распределению по степени тяжести бронхолегочного заболевания среди пациентов ХОБЛ с ИБС и без нее статистически значимы $\chi^2 = 11,3$, df = 2, $p = 0,003$).

По данным ЭКГ покоя у 14 (3,7%) больных ХОБЛ имела место фибрилляция предсердий, а у 28 (7,4%) – экстрасистолия.

По данным различных авторов, сахарный диабет 2-го типа сочетается с ХОБЛ от 2 до 16% [273]. По результатам проведенного нами исследования у 16 (4,3%) больных имело место сочетание ХОБЛ и сахарного диабета 2-го типа (мужчин 6, женщин 10). Средний возраст больных ХОБЛ, имевших сочетание с сахарным диабетом 2-го типа, и больных без сахарного диабета статистически

значимо (p = 0,641) не отличался (61,0 (47,0;73,5) и 61,0 (53,0;70,5), соответственно). Средняя длительность ХОБЛ в выборке лиц с сахарным диабетом 2-го типа и без него статистически не различалась (17,1 ± 9,8 лет при наличии сахарного диабета и 14,1 ± 8,7 – у лиц без сахарного диабета, p = 0,176). Структура распределения больных ХОБЛ с сахарным диабетом 2-го типа и без сахарного диабета в зависимости от степени тяжести бронхолегочного заболевания не различалась (χ^2 = 5,7, df = 2, p = 0,059).

В последние годы среди фенотипов больных ХОБЛ выделяют перекрестный синдром «астма-ХОБЛ» (до 25% больных бронхиальной астмой имеют ХОБЛ) [41]. Чаще всего ХОБЛ присоединяется к бронхиальной астме, а не наоборот. Присоединением ХОБЛ к бронхиальной астме считают ту ситуацию, когда в стабильном состоянии бронхиальной астмы (контролируемые симптомы, малая вариабельность пиковой скорости выдоха) сохраняется сниженный объем форсированного выдоха за 1-ю секунду. В нашем наблюдении у 98 (26,1%) госпитализированных больных ХОБЛ сочеталась с бронхиальной астмой, среди них мужчин 39 (39,8%), женщин 59 (60,2%). Число женщин в группе пациентов с сочетанием ХОБЛ и бронхиальной астмы было существенно выше по сравнению с группой больных ХОБЛ, не имевших бронхиальной астмы (χ^2 = 11,6, df = 1, p = 0,001). Не выявлено статистически значимых (p = 0,334) отличий в показатели среднего возраста больных при сочетании ХОБЛ и бронхиальной астмы и пациентов без бронхиальной астмы (61,0 (54,0;72,0) и 61,0 (52,0;70,0) соответственно). Средняя длительность ХОБЛ в этой группе составила 14,0 ± 9,0 лет, а средняя длительность бронхиальной астмы – 18,9 ± 9,6 лет. Индекс курения у больных ХОБЛ с бронхиальной астмой и без нее не различался (25,0 (15,0;40,0) и 30,0 (20,0;42,0) пачек-лет). Не определялось статистически значимых различий (χ^2 = 0,04, df = 1, p = 0,834) в частоте регистрации ИБС в группах пациентов ХОБЛ с бронхиальной астмой и без бронхиальной астмы. У больных ХОБЛ с бронхиальной астмой частота регистрации АГ составила 52,0% (51 человек из 98), а без бронхиальной астмы – 30,6% (85 человек из 278), различия статистически значимы (χ^2 = 13,5, df = 1, p <

0,001). II степень тяжести ХОБЛ среди больных с бронхиальной астмой установлена у 23 (23,5%) пациентов, III у – 64 (65,3%) и IV у – 11 (11,2%) (различия частоте регистрации той или иной степени тяжести бронхообструкции среди пациентов ХОБЛ с бронхиальной астмой и без были значимы $\chi^2 = 19,9$, df = 2, $p < 0,001$).

Признаки ХСН у больных ХОБЛ встречаются по данным разных авторов от 20% до 23,6% [9]. Проявления сердечной недостаточности, соответствовавшие Фремингемским критериям (клинические и по данным обследования), в проведенном ретроспективном исследовании были выявлены в 33,5% случаев (у 126 пациентов (85 мужчин, 41 женщин)). II функциональный класс ХСН установлен у 76 (60,3%) человек, III – у 46 (36,5%), IV – у 4 (3,2%). Между мужчинами и женщинами распределение по функциональным классам ХСН статистически не различалось ($\chi^2 = 2,3$, df = 2, $p = 0,312$). АГ, ИБС, сахарный диабет 2-го типа явились причиной ХСН у 48 (38,1%) больных (т.е. ишемическая ХСН). Из госпитализированных больных у 78 диагностировано ХЛС (20,7%). У мужчин ХЛС в 27,5% случаев (57 человек из 207), против 12,4% у женщин (21 человек из 169) (различия статистически значимые, $\chi^2 = 12,9$, df = 1, $p < 0,001$). Средний возраст больных с ХЛС существенно ($p = 0,557$) не отличался от среднего возраста больных ХОБЛ без ХЛС (61,5 (54,0;70,0) и 60,5 (52,0;71,0), соответственно). У больных с ХЛС средняя длительность ХОБЛ составила 15,6 ± 9,0 лет и статистически значимо ($p = 0,118$) не отличалась от средней длительности у больных без ХЛС (13,9 ± 8,7 лет). Индекс курения у больных ХОБЛ, осложненной ХЛС, и без ХЛС был одинаковый (39,0 (30,0;50,0) и 30,0 (20,0;40,0) пачек-лет, соответственно, $p = 0,107$). В группе больных ХОБЛ с ИБС ХЛС было зарегистрировано у 23 человек (23,7%), а в группе больных ХОБЛ без ИБС – у 55 (19,7%) ($\chi^2 = 0,48$, df = 1, $p = 0,489$). ХЛС в группе больных ХОБЛ в сочетании с АГ было зарегистрировано у 29 человек (21,3%), а в группе больных изолированной ХОБЛ – у 49 (20,4%) ($\chi^2 = 0,01$, df = 1, $p = 0,939$), т.е. различия были не существенными. ХЛС в группе больных ХОБЛ с сахарным диабетом 2-го типа наблюдалось у 4 человек (25,0%), а в группе больных ХОБЛ без сахарного диабета – у 74 (20,6%) (различия не значимы, $\chi^2 = 0,01$, df = 1, $p = 0,752$). Среди больных, имеющих ХОБЛ в сочетании с бронхиальной

астмой, ХЛС было диагностировано у 13 человек (13,3%), а среди больных ХОБЛ без бронхиальной астмы - у 65 (23,4%) (различия статистически значимы, $\chi^2 = 3,9$, df = 1, p = 0,048).

Был подсчитан показатель индекса коморбидности Charlson, который в целом у госпитализированных больных составил 3,1 ± 1,5, у мужчин 3,3 ± 1,4, у женщин 3,0 ± 1,5.

За 5 лет в стационаре умерло от ХОБЛ 4 человека (1,1%), непосредственной причиной смерти явилась сердечная недостаточность. По данным литературы, внутрибольничная летальность пациентов с ХОБЛ, госпитализируемых вследствие обострения заболевания, варьирует от 2,5 до 30% в зависимости от методологии сбора данных и популяции больных [427]. При этом наиболее значимым предиктором смертности считается кардиальная дисфункция.

По данным корреляционного анализа (Рисунок 2) установлено наличие статистически значимой средней силы корреляционной связи между наличием ИБС и возрастом, уровнем холестерина, степенью тяжести ХОБЛ, длительностью ХОБЛ, а также между наличием АГ и полом, уровнем холестерина, степенью тяжести ХОБЛ, длительностью ХОБЛ. Корреляционная связь у больных ХОБЛ между наличием сердечно-сосудистой патологии и ИМТ была слабой силы.

По силе влияния на наличие ИБС у больных ХОБЛ количественные факторы риска ИБС по результатам регрессионного анализа распределились следующим образом: уровень холестерина (B = 0,432, p = 0,010), возраст (B = 0,027, p = 0,132), ИМТ (B = -0,022, p = 0,407), индекс курения (B = -0,009, p = 0,313), $ОФВ_1$ (B = 0,002, p = 0,808), длительность ХОБЛ (B = 0,002, p = 0,902). B-коэффициент был статистически значимым только для уровня холестерина. По силе влияния на наличие АГ у больных ХОБЛ распределение количественных факторов выглядело следующим образом: уровень холестерина (B = 0,372, p = 0,024), $ОФВ_1$ (B = 0,020, p = 0,040), возраст (B = -0,012, p = 0,345), длительность ХОБЛ (B = -0,007, p = 0,550), индекс курения (B = 0,005, p = 0,449), ИМТ (B = 0,002, p = 0,939). B-коэффициент был статистически значимым для уровня холестерина и $ОФВ_1$.

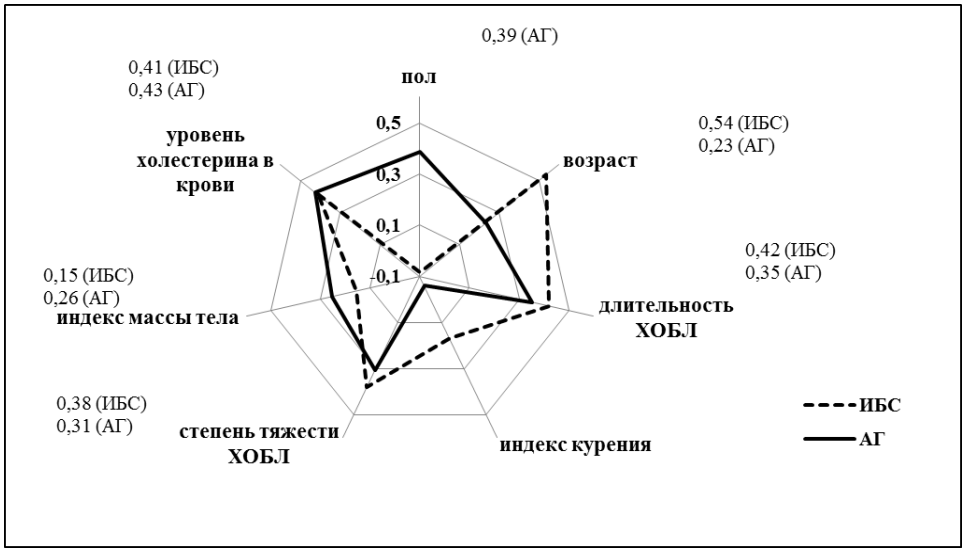


Рисунок 2 – Характеристика коэффициентов корреляции Gamma между наличием коморбидной кардиоваскулярной патологии (ИБС и АГ) и клинико-анамнестическими данными по результатам ретроспективного исследования у госпитализированных пациентов с ХОБЛ. Отмечены статистически значимые коэффициенты корреляции ($p < 0,05$).

Таким образом, у госпитализированных в терапевтическое отделение больных ХОБЛ установлен высокий уровень коморбидности, в основном за счет сочетания с сердечно-сосудистой патологией. При этом отмечено, что на развитие сердечно-сосудистых заболеваний при ХОБЛ наряду с традиционными факторами риска (возраст, гиперхолестеринемия, ожирение, сахарный диабет) оказывает влияние степень выраженности и длительность бронхообструктивных нарушений.

ГЛАВА 4. ХРОНИЧЕСКОЕ ЛЕГОЧНОЕ СЕРДЦЕ У БОЛЬНЫХ ИЗОЛИРОВАННОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ: КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ

Вопросы формирования ХЛС и сердечной недостаточности при ХОБЛ остаются дискутабельными. В развитии и прогрессировании ХЛС и сердечной недостаточности наряду с легочной гипертензией имеют значение и другие факторы, так как у больных часто нет соответствия между степенью выраженности легочной гипертензии и гипертрофии правого желудочка. Среди них основное значение имеют: Гипоксия и гиперкапния, повышение активности симпатоадреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, накопление провоспалительных цитокинов, оказывающее прямое повреждающее действие на кардиомиоциты [230; 244]. Показано, что воздействие перечисленных факторов при ХОБЛ сопровождается процессами ремоделирования как правых, так и левых отделов сердца [207; 242; 250; 307]. На отдельных этапах формирования ХЛС имеет место различное по характеру взаимовлияние факторов, способствующих развитию нарушений функции внешнего дыхания, легочной гипертензии и сердечной недостаточности [185].

В Таблице 7 представлена характеристика обследованных нами больных изолированной ХОБЛ в зависимости от наличия или отсутствия у них ХЛС. Группы больных не различались по полу, возрасту, индексу курения, ИМТ, длительности заболевания. В тоже время, больные из группы ХОБЛ с ХЛС отличались тем, что имели более высокую частоту обострений ($p = 0,015$), более высокие уровни холестерина ($p = 0,003$), ХС ЛПНП ($p = 0,027$), большее количество эритроцитов в крови ($p = 0,042$) и гемоглобина ($p = 0,014$), более низкие показатели SaO_2 ($p = 0,004$), $ОФВ_1$ ($p = 0,012$), индекса Тиффно ($p = 0,003$).

Таблица 7 – Характеристика включенных в исследование больных ХОБЛ в зависимости от существования у них хронического легочного сердца (Me (Q25;Q75))

Признак	Больные ХОБЛ без ХЛС, n=21	Больные ХОБЛ с ХЛС, n=19	Уровень значимости, p
Пол, м/ж	16/5	17/2	0,412
Возраст, лет	58,0 (52,0;67,0)	59,0 (53,0;69,0)	0,588
Длительность заболевания, лет	15,0 (6,0;20,0)	15,0 (10,0;21,0)	0,695
Частота обострений в год	1,0 (1,0;3,0)	3,0 (2,0;3,0)	0,015
Индекс курения, пачек-лет	30,0 (20,0;45,0)	36,0 (25,0;45,0)	0,498
ИМТ, кг/м^2	25,5 (22,8;26,3)	23,2 (20,8;27,5)	0,336
ОВФ$_1$, %	48,0 (38,0;63,3)	31,0 (28,0;43,0)	0,012
Индекс Тиффно	62,5 (56,8;66,7)	52,4 (45,2;55,6)	0,003
SaO_2, %	93,0 (93,0;94,0)	91,0 (88,0;94,0)	0,004
Эритроциты, x10^{12}/л	4,6 (4,2;4,8)	4,8 (4,6;5,0)	0,042
Гемоглобин, г/л	141,0 (131,0;151,0)	154,0 (147,0;160,0)	0,014
Лейкоциты крови, x10^9/л	7,7 (6,3;9,4)	7,7 (6,7;8,8)	0,828
СОЭ, мм/ч	14,0 (10,0;16,0)	16,0 (12,0;20,0)	0,357
Холестерин, ммоль/л	4,2 (3,8;4,5)	4,8 (4,4;4,8)	0,003
Триглицериды, ммоль/л	1,05 (0,93;1,16)	1,00 (0,88;1,26)	0,924
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,43 (1,75;2,69)	2,82 (2,21;2,95)	0,027
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,32 (1,24;1,52)	1,35 (1,25;1,61)	0,343

4.1. Спектр микробной флоры мокроты и инфицированность Chlamydophila pneumoniae у больных изолированной хронической обструктивной болезнью легких, осложненной хроническим легочным сердцем

Данные литературы [267] и установленная нами у больных ХОБЛ с ХЛС более высокая частота обострений в сочетании с корреляционной связью между присутствием ХЛС и частотой обострения ХОБЛ ($R = 0,40$, $p < 0,05$) указывают на влияние частых обострений бронхолегочной инфекции на состояние легочной гемодинамики. Вместе с тем, в литературе практически отсутствуют сведения, в какой мере этиология инфекционного обострения ХОБЛ влияет на наличие кардиоваскулярной патологии. У 70% больных изолированной ХОБЛ в период обострения (28 из 40 человек) выполненное нами исследование мокроты позволило выявить в значимых количествах возбудителей: у 6 из 9 больных ХОБЛ II степенью

тяжести, у 14 из 17 – III и у 8 из 14 – IV. В 6 случаях (21,4%) у больных ХОБЛ были идентифицированы ассоциации микроорганизмов. Этиологически значимые патогены обнаружены у 52,4% больных, не имевших ХЛС, и у – 89,5% при его наличии (χ^2 = 4,9, df = 1, p = 0,016). Структура инфекционного обострения по этиологическому фактору у больных ХОБЛ в зависимости от наличия или отсутствия ХЛС представлена на Рисунке 3.

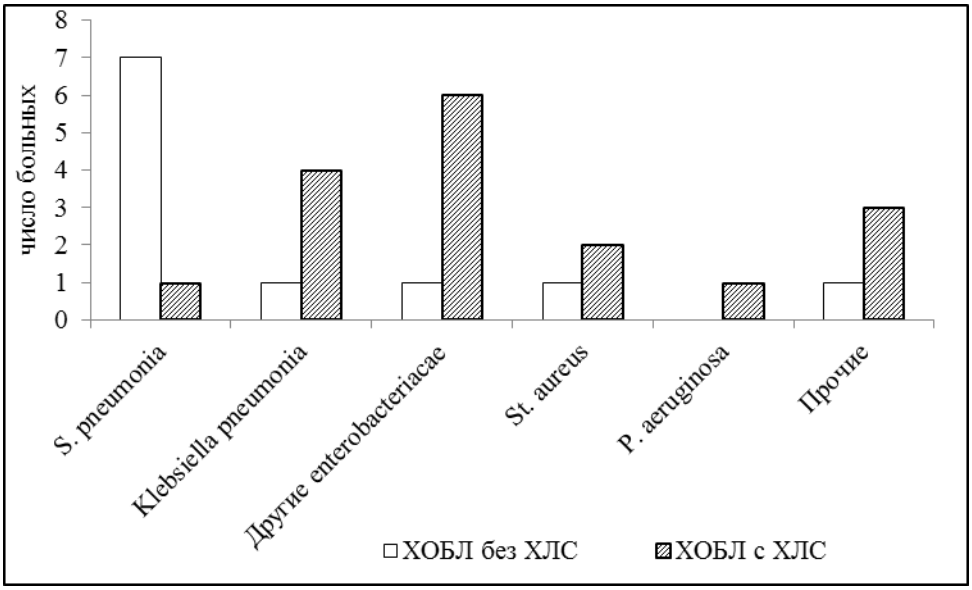


Рисунок 3 – Структура обострений по этиологическому фактору у больных изолированной ХОБЛ в зависимости от существования у них хронического легочного сердца

Сероположительная реакция на антитела иммуноглобулины класса G к Chlamydophila pneumoniae обнаружена у 5 (12,5%) из 40 пациентов с ХОБЛ. Антитела иммуноглобулины класса G к Chlamydophila pneumoniae среди практически здоровых лиц, представлявших группу сравнения, тестировались у 2 человек (6,7%) (χ^2 = 0,2, df = 1, p = 0,690). Антитела иммуноглобулины класса G к Chlamydophila pneumoniae в крови среди больных ХОБЛ выявлялись только среди пациентов, имевших III и IV степени тяжести заболевания. Разница в частоте определения антител между группами больных с IV и III степенью тяжести заболевания

составила 28,6% против 5,9%, однако она была статистически не значима (χ^2 = 1,49, df = 1, p = 0,223). Положительная реакция на антитела иммуноглобулины класса G к Chlamydophila pneumoniae определялась у 5 (4,2%) из 24 пациентов изолированной ХОБЛ, имевших редкие обострения, и у 4 (25%) из 16 больных ХОБЛ с частыми обострениями (χ^2 = 2,14, df = 1, p = 0,143). Не выявлено и статистически значимых различий (χ^2 = 1,2, df = 1, p = 0,141) в частоте регистрации сероположительной реакции к Chlamydophila pneumoniae у больных ХОБЛ в зависимости от наличия ХЛС (определена у 1 больного (4,8%) без ХЛС и у 4 пациентов (21,1%) с ХЛС). В тоже время, у больных изолированной ХОБЛ по данным корреляционного анализа установлены статистически значимые ($p < 0,05$) связи между иммуноглобулинами класса G-позитивностью к Chlamydophila pneumoniae и частотой обострения заболевания (коэффициент корреляции Gamma 0,74), СрДЛА (коэффициент корреляции Gamma 0,65), $ОФВ_1$ (коэффициент корреляции Gamma -0,57).

4.2. Содержание провоспалительных цитокинов в крови и маркеров состояния системы «перекисное окисление липидов - антиоксиданты» у больных изолированной хронической обструктивной болезнью легких, осложненной хроническим легочным сердцем

В группе практически здоровых лиц среднее значение уровня ИЛ-1β в крови составило 15,2 ± 4,2 пг/мл, уровень ФНО-α был меньше 5 пг/мл (предел чувствительности использованный тест-системы), среднее значение уровня МДА равнялось 2,54 ± 0,61 мкмоль/л, а активность каталазы – 22,1 ± 3,5 мКат/л.

В целом у больных ХОБЛ содержание ИЛ-1β в крови статистически значимо ($p < 0,001$) превосходило данный показатель у практически здоровых лиц (82,1 (44,3;112,9) пг/мл и 15,0 (11,6;19,3) пг/мл, соответственно). ФНО-α определялся в

крови у 24 (60%) больных изолированной ХОБЛ. У пациентов ХОБЛ с ХЛС ФНО-α выявлялся в 100% случаев. У больных ХОБЛ содержание МДА в крови было существенно выше (p = 0,018), а активность каталазы статистически ниже (p = 0,002) в сравнении с группой практически здоровых лиц (2,9 (2,5;3,4) мкмоль/л против 2,4 (2,2;2,8) мкмоль/л и 19,7 (18,2;20,5) мКат/л против 21,3 (19,8;23,3) мКат/л, соответственно). Уровень ИЛ-1β в крови в группе больных ХОБЛ без ХЛС был существенно выше (p < 0,001) по сравнению группой практически здоровых лиц и составил 46,3 (25,7;60,1) пг/мл. Содержание же МДА в крови и активность каталазы у больных ХОБЛ без ХЛС не отличалось от практически здоровых лиц (p = 0,599 и p = 0,207, соответственно). У больных ХОБЛ с ХЛС уровни ИЛ-1β, МДА в крови были статически значимо (p < 0,001) выше, а активность каталазы ниже в сравнении с практически здоровыми лицами. В группе больных ХОБЛ с ХЛС отмечено существенно более высокое содержание в крови ФНО-α (p < 0,001), ИЛ-1β (p < 0,001), МДА (p = 0,001) и более низкая активность каталазы (p = 0,002) , чем в группе лиц, не имеющих этого осложнения (Таблица 8).

Таблица 8 – Уровни в крови интерлейкина-1β, фактора некроза опухоли-α, малонового диальдегида и активность каталазы у больных изолированной ХОБЛ в зависимости от существования у них хронического легочного сердца (Me(Q25;Q75))

Показатель	Больные ХОБЛ без ХЛС, n=21	Больные ХОБЛ с ХЛС, n=19	Уровень значимости, p
ИЛ-1β, пг/мл	46,3 (25,7;60,1)	115,2 (95,6;124,3)	<0,001
ФНО-α, пг/мл	0 (0;0)	23,4 (18,9;44,2)	<0,001
МДА, мкмоль/л	2,7 (2,2;3,0)	3,4 (2,8;3,5)	0,001
Каталаза, мКат/л	20,2 (19,0;23,1)	18,4 (17,4;19,9)	0,002

У больных ХОБЛ с 1–2 функциональным классом (ФК) ХСН вследствие ХЛС уровень ИЛ-1β в крови был статистически значимо (p = 0,030) ниже, чем у больных с 3 ФК ХСН (98,9 (89,0;115,2) пг/мл и 122,2 (115,1;128,7) пг/мл, соответственно). Не выявлено статистически значимых различий в показателях содержа-

ния ФНО-α, МДА в крови и активности каталазы у больных ХЛС в зависимости от ФК ХСН.

У больных ХОБЛ установлена статистически значимая ($p < 0,05$) корреляционная связь между уровнями в крови ИЛ-1β и ФНО-α ($R = 0,79$). У больных группы изолированной ХОБЛ имели место корреляционные связи между значениями параметров, отражающих состояние системы ПОЛ – антиоксиданты и уровнями провоспалительных цитокинов в крови. Уровень ФНО-α и ИЛ-1β в крови имел прямую статистически значимую ($p < 0,05$) корреляционную связь с уровнем МДА ($R = 0,49$ и $R = 0,66$, соответственно) и обратную статистически значимую корреляционную связь с активностью каталазы крови ($R = -0,65$, $p < 0,05$ и $R = -0,50$, $p < 0,001$, соответственно). Отмечена статистически значимая ($p < 0,05$) корреляционная связь между уровнями ИЛ-1β и ФНО-α и наличием СРБ в крови (коэффициент корреляции Gamma = 0,50 и 0,54, соответственно).

Между активностью каталазы в крови и значением показателя $ОФВ_1$ у больных ХОБЛ установлена статистически значимая ($r = 0,63$, $p < 0,001$) положительная корреляционная связь, а между уровнями ИЛ-1β, ФНО-α, МДА в крови и значением показателя $ОФВ_1$ – обратная ($r = -0,69$, $p < 0,001$, $r = -0,46$, $p = 0,003$, $r = -0,59$, $p < 0,001$, соответственно). У больных ХОБЛ отмечена статистически значимая отрицательная корреляционная связь между активностью каталазы в крови и частотой обострения ХОБЛ ($r = -0,62$, $p < 0,001$) и положительная – между уровнями ИЛ-1β, ФНО-α, МДА в крови и частотой обострения ($r = 0,50$, $p = 0,001$, $r = 0,39$, $p = 0,028$, $r = 0,68$, $p < 0,001$, соответственно). У больных ХОБЛ имела место статистически значимая положительная корреляционная связь между активностью каталазы в крови и значением показателя SaO_2 ($r = 0,37$, $p = 0,017$) и обратная – между уровнями ИЛ-1β, ФНО-α, МДА в крови и значением показателя SaO_2 ($r = -0,62$, $p < 0,001$, $r = -0,51$, $p = 0,001$, $r = -0,35$, $p = 0,026$, соответственно). Между уровнем в крови ИЛ-1β, ФНО-α, МДА, активностью каталазы и значением интегрального индекса Боде установлена существенная корреляционная связь (коэффициент корреляции Gamma 0,69; 0,70; 0,48; -0,49, соответственно).

Больные ХОБЛ, имевшие положительную реакцию на антитела иммуноглобулины класса G к Chlamydophila pneumoniae, характеризовались статистически значимо более высокими уровнями в крови МДА, ИЛ-1β, ФНО-α по сравнению с теми пациентами, у которых данная реакция была негативная (Таблица 9).

Коэффициент корреляции Gamma между уровнями ИЛ-1β, ФНО-α, МДА, показателем активности каталазы и иммуноглобулин G-позитивностью к Chlamydophila pneumonia равнялся 0,64 ($p < 0,05$), 0,84 ($p < 0,05$), 0,61 ($p < 0,05$), -0,67 ($p < 0,05$), соответственно.

Таблица 9 – Уровни в крови интерлейкина-1β, фактора некроза опухоли-α, малонового диальдегида и активность каталазы у больных ХОБЛ в зависимости от характера реакции на антитела к Chlamydophila pneumoniae (Me (Q25;Q75))

Показатель	Больные ХОБЛ с «+» реакцией на антитела к C. pneumoniae, n=5	Больные ХОБЛ с «-» реакцией на антитела к C. pneumoniae, n=35	Уровень значимости, p
ИЛ-1β, пг/мл	115,2 (110,6;128,7)	70,1 (41,2;101,1)	0,017
ФНО-α, пг/мл	47,1 (29,8;75,6)	10,9 (0;22,6)	< 0,001
МДА, мкмоль/л	3,5 (3,4;3,6)	2,8 (2,4;3,2)	0,029
Каталаза, мКат/л	17,4 (17,3;17,9)	20,0 (18,4;20,9)	0,070

4.3. Кардиогемодинамические нарушения у больных изолированной хронической обструктивной болезнью легких, осложненной хроническим легочным сердцем, и их взаимосвязь с показателями системного воспаления

4.3.1. Структурные и функциональные изменения правых и левых отделов сердца по данным эхокардиоскопии

Полученные в ходе эхокардиоскопии данные о структурно-функциональных параметрах сердца у больных ХОБЛ были оценены в зависимо-

сти от наличия у них ХЛС. Результаты проведенного анализа представлены в Таблице 10.

Признаки легочной гипертензии среди пациентов с изолированной ХОБЛ были обнаружены в 50% случаев (20 человек из 40). Среди больных ХОБЛ, имевших ХЛС, легочная гипертензия была диагностирована в 78,9% случаев (15 человек), средний уровень СрДЛА у них был статистически значимо ($p < 0,001$) выше, по сравнению с лицами без ХЛС (30,0 (26,0;34,0) мм.рт.ст. и (21,0 (19,0;25,0) мм.рт.ст., соответственно). Отмечены существенно значимо ($p = 0,033–0,034$) более высокие показатели ЛП у больных ХОБЛ при наличии ХЛС.

Таблица 10 – Планиметрические и гемодинамические показатели сердца у больных ХОБЛ в зависимости от существования у них хронического легочного сердца (Me (Q25;Q75))

Параметр	Больные ХОБЛ без ХЛС, n=21	Больные ХОБЛ с ХЛС, n=19	Уровень значимости, p
ЛП1, мм	36,0 (32,0;39,4)	36,0 (32,0;45,7)	0,034
ЛП2, мм	41,0 (36,0;43,0)	43,0 (40,0;47,0)	0,033
иКСР ЛЖ, мм/м^2	16,9 (15,8;18,8)	16,6 (15,0;17,8)	0,198
иКДР ЛЖ, мм/м^2	25,4 (22,4;27,5)	24,2 (21,4;26,7)	0,395
иКСО ЛЖ, мл/м^2	19,8 (17,1;21,9)	19,5 (15,4;22,9)	0,458
иКДО ЛЖ, мл/м^2	50,7 (42,7;62,2)	50,9 (38,0;57,2)	0,697
ТМЖП, мм	10,0 (9,0;10,0)	10,0 (9,0;10,0)	0,134
ТЗСЛЖ, мм	9,0 (9,0;10,0)	10,0 (9,0;10,0)	0,112
иММЛЖ	118,2 (99,0;146,2)	111,0 (102,0;145,3)	0,812
Ао, мм	33,0 (32,0;35,0)	35,0 (32,0;38,0)	0,208
ФВ ЛЖ, %	57,8 (52,3;60,9)	58,0 (53,5;66,9)	0,334
ПП1, мм	32,0 (33,0;35,0)	37,0 (34,0;41,0)	0,001
ПП2, мм	40,0 (38,0;43,0)	44,0 (42,0;48,0)	0,001
КДР ПЖ, мм	24,0 (23,0;36,0)	36,0 (31,0;39,0)	<0,001
ТПСПЖ, мм	4,0 (4,0;4,5)	7,0 (6,0;8,0)	<0,001
ЛА, мм	21,0 (20,0;24,0)	26,0 (24,0;29,0)	<0,001
СрДЛА, мм.рт.ст.	21,0 (19,0;25,0)	30,0 (26,0;34,0)	<0,001
ОЛС, Дин*сек*см$^{-5}$	327,4 (264,7;474,2)	404,4 (325,4;511,3)	0,089
ОПСС, Дин*сек*см$^{-5}$	1935,3 (1618,6;2184,7)	1700,7 (1349,4;2054,5)	0,442

Параметры допплероэхокардиографии митрального и трикуспидального потока у больных ХОБЛ в зависимости от наличия ХЛС представлены в Таблице 11.

Таблица 11 – Параметры допплероэхокардиографии у больных ХОБЛ в зависимости от существования хронического легочного сердца (Me (Q25;Q75))

Параметр	Больные ХОБЛ без ХЛС, n=21	Больные ХОБЛ с ХЛС, n=19	Уровень значимости, p
Е ЛЖ, м/сек	0,65 (0,63;0,74)	0,69 (0,60;0,72)	0,473
А ЛЖ, м/сек	0,58 (0,54;0,59)	0,56 (0,50;0,60)	0,892
Е/А ЛЖ	1,15 (1,10;1,35)	1,20 (1,10;1,32)	0,695
Е ПЖ, м/сек	0,44 (0,41;0,54)	0,46 (0,41;0,56)	0,533
А ПЖ, м/сек	0,38 (0,36;0,40)	0,44 (0,34;0,49)	0,228
Е/А ПЖ	1,19 (1,04;1,50)	1,20 (0,91;1,35)	0,560

Не выявлено различий в средних значениях показателей, определяющих диастолическую функцию левого и правого желудочков сердца, у больных ХОБЛ, имевших и не имевших ХЛС. В выборке больных изолированной ХОБЛ признаки нарушения диастолической функции правого желудочка регистрировались у 20 человек (50%): у десяти – I тип, у восьми – II и у двух – III. Диастолическая дисфункция правого желудочка у пациентов без ХЛС зафиксирована у 4 (19,1%), во всех случаях I тип. В группе больных ХОБЛ с ХЛС диастолическая дисфункция правого желудочка выявлена у 16 человек (84,2%): четверо имели I тип, восемь – II и двое – III. Нарушенная диастолическая функция левого желудочка (по I типу) установлена у 4 пациентов (10%), все они имели ХЛС.

Данные эхокардиоскопии у больных ХОБЛ в зависимости от стадии компенсации представлены в Таблицах 12, 13. Показатель Е/А правого желудочка у пациентов с декомпенсированным ХЛС был статистически значимо (p = 0,036) выше по сравнению с больными, имеющими ХЛС в фазе компенсации. Установлено статистически значимое увеличение размеров ЛП у больных ХОБЛ с декомпенсированным ХЛС по сравнению с пациентами, не имевших ХЛС, и у лиц с компенсированным ХЛС (p = 0,013, p = 0,023 и p = 0,016, p = 0,041, соответственно). У лиц с декомпенсированным ХЛС значение ФВ ЛЖ было статистически значимо ниже, чем у пациентов с компенсированным ХЛС или без ХЛС (p = 0,012 и p = 0,017, соответственно). Установлено, что среднее значение ФВ ЛЖ

Таблица 12 − Планиметрические и гемодинамические показатели сердца у больных ХОБЛ в зависимости от стадии хронического легочного сердца (Me (Q25:Q75))

Параметр	Больные ХОБЛ без ХЛС, n=21	Больные ХОБЛ с компенсированным ХЛС, n=11	Больные ХОБЛ с декомпенсированным ХЛС, n=8	Уровень значимости, p
1	2	3	4	5
ЛП1, мм	32,0 (28,0:36,0)	35,0 (32,0:36,0)	37,0 (35,0:40,0)	P_{2-3} = 0,417 P_{2-4} = 0,013 P_{3-4} = 0,016
ЛП2, мм	41,0 (36,0:43,0)	42,0 (38,0:44,0)	45,0 (43,0:47,0)	P_{2-3} = 0,359 P_{2-4} = 0,023 P_{3-4} = 0,041
иКСР ЛЖ, мм/м^2	16,9 (15,8:18,8)	15,0 (14,4:17,8)	16,8 (15,6:18,3)	P_{2-3} = 0,095 P_{2-4} = 0,197 P_{3-4} = 0,229
иКДР ЛЖ, мм/м^2	25,4 (22,3:27,5)	25,3 (21,4:26,2)	23,7 (21,9:27,0)	P_{2-3} = 0,531 P_{2-4} = 0,693 P_{3-4} = 0,885
иКСО ЛЖ, мл/м^2	19,8 (17,1:21,9)	18,4 (14,4:22,9)	20,3 (18,3:26,7)	P_{2-3} = 0,112 P_{2-4} = 0,148 P_{3-4} = 0,099
иКДО ЛЖ, мл/м^2	50,7 (42,7:62,2)	50,9 (36,1:57,2)	49,0 (39,1:62,1)	P_{2-3} = 0,641 P_{2-4} = 0,896 P_{3-4} = 0,800
ТМЖП, мм	10,0 (9,0:10,0)	10,0 (9,0:11,0)	10,0 (9,5:10,0)	P_{2-3} = 0,195 P_{2-4} = 0,329 P_{3-4} = 0,924
ТЗСЛЖ, мм	9,0 (9,0:10,0)	10,0 (9,0:10,0)	10,0 (9,0:10,0)	P_{2-3} = 0,209 P_{2-4} = 0,287 P_{3-4} = 0,965

1	2	3	4	5
иММЛЖ, г/м^2	118,2 (99,0:146,2)	111,0 (102,1:138,7)	117,8 (102,0:145,9)	P_{2-3} = 0,896 P_{2-4} = 0,965 P_{3-4} = 0,895
Ао, мм	33,0 (32,0:35,0)	36,0 (34,0:37,0)	33,5 (32,0:38,0)	P_{2-3} = 0,190 P_{2-4} = 0,424 P_{3-4} = 0,727
ФВ ЛЖ, %	57,0 (55,0:60,0)	58,5 (58,0:59,5)	56,5 (55,0:59,0)	P_{2-3} = 0,030 P_{2-4} = 0,017 P_{3-4} = 0,012
ПП1,мм	32, 0 (30,0:35,0)	34,0 (32,0:41,0)	40,5 (38,0:41,5)	P_{2-3} = 0,036 P_{2-4} = 0,001 P_{3-4} = 0,040
ПП2,мм	40,0 (38,0:43,0)	42,0 (41,0:46,0)	28,0 (43,0:49,0)	P_{2-3} = 0,033 P_{2-4} = 0,001 P_{3-4} = 0,025
КДР ПЖ, мм	24 (23:36)	31 (30:37)	38,5 (36,5:4,0,5)	P_{2-3} < 0,001 P_{2-4} < 0,001 P_{3-4} = 0,005
ТПСПЖ, мм	4,0 (4,0:4,5)	6,0 (6,0:8,0)	7,0 (7,0:8,0)	P_{2-3} < 0,001 P_{2-4} < 0,001 P_{3-4} = 0,124
ЛА, мм	21,0 (20,0:24,0)	25,0 (24,0:26,0)	29,0 (27,0:30,0)	P_{2-3} = 0,020 P_{2-4} < 0,001 P_{3-4} = 0,020
СрДЛА, мм.рт.ст.	21,0 (19,0:25,)	28,0 (23,0:30,0)	33,0 (29,0:37,0)	P_{2-3} = 0,002 P_{2-4} < 0,001 P_{3-4} = 0,110
ОЛС, Дин*сек*см$^{-5}$	327,4 (264,7:474,2)	392,2 (325,4:467,1)	455,5 (348,1:584,0)	P_{2-3} = 0,328 P_{2-4} = 0,093 P_{3-4} = 0,243
ОПСС, Дин*сек*см$^{-5}$	1935,3 (1618,6:2184,7)	1849,9 (1357,2:2054,5)	1691,3 (1323,6:2046,9)	P_{2-3} = 0,462 P_{2-4} = 0,743 P_{3-4} = 0,929

Таблица 13− Параметры допплероэхокардиографии, у больных ХОБЛ в зависимости от стадии хронического легочного сердца (Me (Q25:Q75))

Параметр	Больные ХОБЛ без ХЛС, n=21	Больные с компенсированным ХЛС, n=11	Больные с декомпенсированным ХЛС, n=8	Уровень значимости, p
	1	2	3	
Е ЛЖ, м/сек	0,65 (0,63:0,74)	0,70 (0,64:0,72)	0,63 (0,60:0,70)	P_{1-2} = 0,715 P_{1-3} = 0,769 P_{2-3} = 0,730
А ЛЖ, м/сек	0,58 (0,54:0,59)	0,53 (0,50:0,58)	0,60 (0,67:0,70)	P_{1-2} = 0,391 P_{1-3} = 0,021 P_{2-3} = 0,045
Е/А ПЖ	1,15 (1,10:1,35)	1,27 (1,19:1,50)	1,07 (1,02:1,18)	P_{1-2} = 0,706 P_{1-3} = 0,079 P_{2-3} = 0,039
Е ПЖ, м/сек	0,44 (0,41:0,54)	0,44 (0,41:0,47)	0,55 (0,49:0,62)	P_{1-2} = 0,585 P_{1-3} = 0,077 P_{2-3} = 0,059
А ПЖ, м/сек	0,38 (0,36:0,40)	0,44 (0,36:0,49)	0,40 (0,32:0,49)	P_{1-2} = 0,036 P_{1-3} = 0,159 P_{2-3} = 0,375
Е/А ПЖ	1,19 (1,04:1,50)	1,17 (0,84:1,22)	1,22 (1,19:1,82)	P_{1-2} = 0,083 P_{1-3} = 0,057 P_{2-3} = 0,036

у больных с компенсированным ХЛС был статистически значимо (p = 0,030) выше, по сравнению со значением данного показателя у лиц без ХЛС. Средний показатель А ЛЖ у больных ХОБЛ при наличии декомпенсированного ХЛС было существенно выше, чем у пациентов с компенсированным ХЛС и без ХЛС (p = 0,045, p = 0,021 соответственно). Значение параметра Е/А левого желудочка у пациентов с декомпенсированным ХЛС было статистически значимо (p = 0,039) ниже, чем у больных, имеющих ХЛС в фазе компенсации.

Диастолическая дисфункция правого желудочка имела место у всех пациентов с декомпенсированным ХЛС (у 1 – по I типу, у 5 – по II и у 2 – по III), а у больных с компенсированным ХЛС она определена в 8 случаях из 11 (у 5 – по I типу, а у 3 – по II). У 2 больных с компенсированным ХЛС и у 2 – с декомпенсированным диагностирована диастолическая дисфункция левого желудочка по I типу. Не выявлено статистически значимых различий в показателях СрДЛА у больных с компенсированным и декомпенсированным ХЛС.

Данные проведенного корреляционного анализа свидетельствуют о наличии у больных ХОБЛ статистически значимых связей между значениями СрДЛА и размерами ПП (r = 0,58–0,65, p < 0,001), КДР ПЖ (r = 0,51, p = 0,001), ТПСПЖ (r = 0,67, p < 0,001), размера ЛП (r = 0,53–0,60, p < 0,001), А ЛЖ (r = 0,45, p = 0,006), Е/А ЛЖ (r = -0,41, p = 0,010); показателем SaO_2 и значениями размеров ПП (r = -0,33–0,41, p = 0,036–0,009), КДР ПЖ (r = -0,53, p < 0,001), ТПС ПЖ (r = -0,54, p < 0,001), СрДЛА (r = -0,61, p < 0,001), Е ПЖ (r = -0,32, p = 0,044), размеров ЛП (r = -0,43–0,48, p = 0,002), А ЛЖ (r = -0,39, p = 0,012), ЛА (r = -0,58, p < 0,001), показателем $ОФВ_1$ и значениями размеров ЛП (r = -0,63–0,61, p < 0,001), размеров ПП (r = -0,48–0,51, p = 0,001), КДР ПЖ (r = -0,33, p = 0,036), ТПСПЖ (r = -0,53, p < 0,001), СрДЛА (r = -0,63, p < 0,001), А ПЖ (r = -0,46, p = 0,003), Е/А ПЖ (r = 0,35, p = 0,027), Е/А ЛЖ (r = 0,37, p = 0,020), диаметра ЛА (r = -0,69, p < 0,001).

Отмечено наличие статистически значимых корреляционных связей между значениями размеров ЛП и ПП (r = 0,51–0,53, p < 0,001), КДР ПЖ (r = 0,38, p = 0,015), ТПСПЖ (r = 0,39–0,47, p = 0,012–0,002), между величинами КДР ПЖ и Е/А

ЛЖ (r = -0,32, p = 0,043), между показателями ТПСПЖ и Е/А ЛЖ (r = -0,32, p = 0,046).

Проведенный корреляционный анализ выявил присутствие статистически значимых связей между уровнем ФНО-α в крови и значениями ПП (r = 0,43, p = 0,005), КДР ПЖ (r = 0,48, p = 0,002), ТПСПЖ (r = 0,58, p < 0,001), ЛП (r = 0,34–0,39, p = 0,034–0,013), СрДЛА (r = 0,73, p < 0,001), диаметра ЛА (r = 0,61, p < 0,001), А ЛЖ (r = 0,33, p = 0,039), Е/А ЛЖ (r = -0,36, p = 0,024), ФВ ЛЖ (r = 0,31, p = 0,049); между уровнем ИЛ-1β в крови и величинами ПП (r = 0,57–0,59, p < 0,001), КДР ПЖ (r = 0,68, p < 0,001), ТПС ПЖ (r = 0,81, p < 0,001), ЛП (r = 0,58–0,59, p < 0,001), СрДЛА (r = 0,81, p < 0,001), диаметра ЛА (r = 0,75, p < 0,001), ОЛС (r = 0,48, p = 0,002), А ПЖ (r = 0,32, p = 0,044); между уровнем МДА в крови и значениями размеров ПП (r = 0,50–0,56, p = 0,001), КДР ПЖ (r = 0,54, p < 0,001), ТПСПЖ (r = 0,46, p = 0,003), размеров ЛП (r = 0,54, p < 0,001), СрДЛА (r = 0,44, p = 0,004), диаметра ЛА (r = 0,51, p = 0,001), ФВ ЛЖ (r = -0,32, p = 0,046); между активностью каталазы и показателями ПП (r = -0,45, p = 0,003), КДР ПЖ (r = -0,52, p=0,001), ТПСПЖ (r=-0,47, p=0,002), ЛП (r=-0,52-0,54, p=0,001), СрДЛА (r=-0,50, p = 0,001), ОЛС (r = -0,32, p = 0,046), диаметра ЛА (r = -0,56, p < 0,001).

4.3.2. Нарушения ритма сердца и параметры вариабельности ритма сердца по данным суточного мониторирования ЭКГ

В настоящее время наблюдается рост случаев внезапной смерти, в том числе у больных ХЛС на фоне ХОБЛ [9]. Фатальные нарушения ритма рассматриваются в качестве возможных причин внезапной смерти. Между внезапной смертью при кардиоваскулярных заболеваниях и нарушениями в состояния вегетативной нервной регуляции существует взаимосвязь. Анализ вариабельности ритма сердца относится к достаточно информативным методам оценки вегетативной регуляции сердечного ритма.

Результаты проведенного нами анализа показали, что у больных из группы изолированной ХОБЛ по данным суточного мониторирования ЭКГ наиболее часто регистрировался экстрасистолический синдром. У 39 больных (97,5%) была зафиксирована суправентрикулярная экстрасистолия (среднее количества за сутки - 48,5 (26,0;93,5)), у 21 больного (52,5%) – желудочковая (среднее количество за сутки – 1,5 (0;16,0)). У 5 больных (12,8%) имела место частая суправентрикулярная экстрасистолия, у 2 (9,5%) – частая желудочковая, у 10 (25,6%) – парная и групповая суправентрикулярная экстрасистолия. Пароксизмальная наджелудочковая тахикардия была выявлена у 2 (5,0%) пациентов.

Характер и частота зарегистрированных аритмий по данным суточного мониторирования ЭКГ у больных из группы изолированной ХОБЛ, в зависимости от существования у них ХЛС, представлены в Таблице 14.

Таблица 14 – Характеристика аритмий по данным суточного мониторирования ЭКГ у больных изолированной ХОБЛ в зависимости от существования у них хронического легочного сердца

Показатель	Больные ХОБЛ без ХЛС, n=21	Больные ХОБЛ с ХЛС, n=19	Уровень значимости, p
Среднее количество наджелудочковых экстрасистол за сутки (Me (Q25:Q75))	28,0 (17,0;48,0)	96,0 (49,0;159,0)	<0,001
Среднее количество желудочковых экстрасистол за сутки (Me (Q25:Q75))	0 (0;2,0)	7,0 (1,0;53,0)	0,002
Частота наджелудочковой экстрасистолии, абс./%	20 (95,2%)	19 (100,0%)	0,525
Редкая	20 (100%)	14 (73,7%)	0,020
Частая	0	5 (26,3%)	
Групповая	4 (20,0%)	6 (31,6%)	0,323
Частота желудочковой экстрасистолии, абс./%	6 (28,6%)	15 (78,9%)	0,002
редкая	6 (100%)	13 (86,7%)	0,500
частая	0	2 (13,3%)	
Наджелудочковая тахикардия, абс./%	1 (4,8%)	1 (5,3%)	0,731

Установлено, что у больных ХОБЛ с ХЛС по сравнению с пациентами, не имевших данного осложнения среднее количество суправентрикулярных и желудочковых экстрасистол за сутки было существенно выше ($p < 0,001$ и $p = 0,002$, соответственно). Частая, как суправентрикулярная, так и желудочковая экстрасистолия регистрировалась только у больных с ХЛС.

Отмечены существенные отличия в показателях ВРС у больных ХОБЛ в зависимости от существования ХЛС (Таблица 15). У пациентов с ХОБЛ, осложненной ХЛС, величины временных показателей (SDNNi, rMSSD, pN50%) были статистически значимо ($p < 0,001$) ниже, а значения LFn и соотношения LF/HF – выше ($p = 0,002$). Подобные нарушения свидетельствуют об уменьшении активности парасимпатического и повышении активности симпатического компонента регуляции сердечного ритма у пациентов ХОБЛ при наличии ХЛС.

Таблица 15 – Параметры вариабельности ритма сердца по данным суточного мониторирования ЭКГ у больных ХОБЛ в зависимости от существования у них хронического легочного сердца (Me (Q25;Q75))

Показатель	Больные ХОБЛ без ХЛС, n=21	Больные ХОБЛ с ХЛС, n=19	Уровень значимости p
SDNNi, ус. ед.	68,0 (53,0;78,0)	40,0 (34,0;51,0)	<0,001
rMSSD, мс	45,0 (35,0;49,0)	26,0 (15,0;33,0)	<0,001
pN50%	22,0 (14,0;29,0)	4,0 (1,0;6,0)	<0,001
LFn, %	67,0 (60,0;73,0)	77,0 (73,0;83,0)	0,002
HFn, %	31,0 (25,0;38,0)	21,0 (15,0;32,0)	0,003
LF/HF	2,2 (1,6;2,9)	3,7 (2,2;5,5)	0,002

Результаты корреляционного анализа свидетельствуют о наличии у больных ХОБЛ статистически значимых ($p < 0,05$) связей между средним количеством суправентрикулярных экстрасистол за сутки и значениями SaO_2 ($R = -0,48$), $ОФВ_1$ ($R = -0,53$), КДР ПЖ ($R = 0,49$), ТПСПЖ ($R = 0,58$), СрДЛА ($R = 0,53$), временных (SDNNi ($R = -0,52$), pNN50% ($R = -0,49$)) и спектральных параметров ВРС (LFn ($R = 0,43$), HFn ($R = -0,39$)), уровнями в крови МДА ($R = 0,47$), ФНО-α ($R = 0,61$),

ИЛ-1β (R = 0,68); между средним количеством желудочковых экстрасистол за сутки и частотой обострения заболевания (R = 0,40), значениями SaO_2 (R = -0,32), КДР ПЖ (R = 0,46), ТПСПЖ (R = 0,41), уровня в крови ИЛ-1β (R = 0,35), временных параметров ВРС (SDNNi (R = -0,34), rMMSD (R = -0,45), pNN50% (r = -0,54)). У больных ХОБЛ также установлено наличие существенных ($p < 0,05$) корреляционных связей между значениями временных параметров ВРС (SDNNi, rMMSD, pNN50%) и частотой обострения заболевания (R = -0,42, r = -0,48, r = -0,63, соответственно), показателями $ОФВ_1$ (R = 0,53, R = 0,41, R = 0,47, соответственно), SaO_2 (R = 0,50, R = 0,50, R = 0,56, соответственно), ТПСПЖ (r = -0,64, $p < 0,001$, r = -0,65, $p < 0,001$, r = -0,73, $p < 0,001$, соответственно), КДР ПЖ (R = -0,48, R = -0,56, R = -0,67, соответственно), СрДЛА (R = -0,52, R = -0,50, R = -0,58, соответственно), уровнями ФНО-α в крови (R = -0,56, R = -0,51, R = -0,66, соответственно), ИЛ-1β (R = -0,60, R = -0,63, R = -0,70, соответственно). Значения параметров LFn и HFn у больных ХОБЛ имели существенную ($p < 0,05$) корреляционную связь с частотой обострения заболевания (R = 0,50 и R = -0,48, соответственно), показателями КДР ПЖ (R = 0,37, R = -0,37, соответственно), ТПСПЖ (R = 0,48 и R = -0,46, соответственно), СрДЛА (R = 0,53 и R = -0,51, соответственно), уровнями МДА в крови (R = 0,47 и R = -0,45, соответственно), ФНО-α (R = 0,49 и R = -0,48, соответственно), ИЛ-1 (R = 0,54 и R = -0,52, соответственно),

4.3.3. Микроциркуляторные нарушения по данным лазерной допплеровской флоуметрии

Процессы микроциркуляции играют существенную роль в трофическом обеспечении тканей и поддержании тканевого метаболизма [139]. В последние годы внимание исследователей привлекает изучение особенности периферической гемодинамики у больных с бронхолегочной патологией [259; 275; 326].

Зарегистрированные при выполнении ЛДФ показатели у больных изолированной ХОБЛ в зависимости от наличия ХЛС представлены в Таблице 16.

Таблица 16 – Основные показатели микроциркуляции по данным ЛДФ у больных ХОБЛ в зависимости от существования у них хронического легочного сердца (Me(Q25;Q75))

Показатель	Больные ХОБЛ без ХЛС, n=21	Больные ХОБЛ с ХЛС, n=19	Уровень значимости, p
ПМ, пФ. ед.	6,71 (6,08;9,46)	4,26 (3,83;4,71)	<0,0001
СКО, пФ. ед.	0,59 (0,41;0,72)	0,32 (0,23;0,38)	<0,001
Kv, пф. ед.	7,71 (4,56;11,73)	7,24 (6,01;9,15)	0,624
ALF, пФ. ед.	0,65 (0,32;0,42)	0,46 (0,36;0,53)	<0,001
ACF, пФ. ед.	0,44 (0,36;0,49)	0,54 (0,50;0,55)	<0,001
РКК,%	197,8 (171,5;276,4)	186,0 (177,4;193,2)	0,303

При наличии ХЛС у больных ХОБЛ, отмечено статистически значимое снижение показателя микроциркуляции ($p < 0,001$) и уменьшение ALF ($p < 0,001$), что свидетельствует об изменении со стороны активного механизма модуляции кровотока.

На Рисунке 4 представлено распределение гемодинамических вариантов микроциркуляции у больных ХОБЛ в зависимости от присутствия ХЛС. Установлены существенные различия в их распределении у больных ХОБЛ с ХЛС и без него ($\chi^2 = 26,6$, df = 3, $p < 0,001$). У больных ХОБЛ при наличии ХЛС возрастала частота регистрации застойного гемодинамического типа микроциркуляции. Стазический гемодинамический тип микроциркуляции выявляли только при наличии у больных ХЛС.

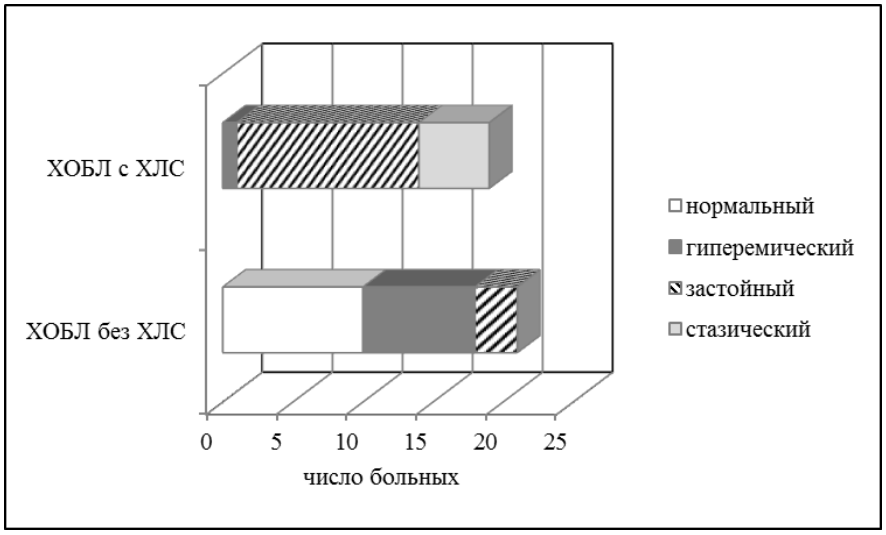


Рисунок 4 – Частота регистрации и характер гемодинамических вариантов микроциркуляции у больных ХОБЛ в зависимости от существования у них хронического легочного сердца

Проведенный анализ полученных в результате исследования данных у больных ХОБЛ выявил факт существования статистически значимых корреляционных связей между значением ПМ и частотой обострения бронхолегочного заболевания ($r = -0,56$, $p = 0,012$), размерами ЛП ($r = -0,69$, $p = 0,001$), ПП ($r = -0,53$, $p = 0,019$), КДР ПЖ ($r = -0,54$, $p = 0,017$), показателями ТПС ПЖ ($r = -0,66$, $p = 0,002$), СрДЛА ($r = -0,81$, $p = 0,005$), $ОФВ_1$ ($r = 0,82$, $p < 0,001$), SaO_2 ($r = 0,59$, $p = 0,008$), уровнями ИЛ-1β в крови ($r = -0,81$, $p < 0,001$), ФНО-α ($r = -0,73$, $p < 0,001$), МДА ($r = -0,55$, $p = 0,015$), активностью в крови каталазы ($r = 0,59$, $p = 0,008$) и показателем SDNNi ($r = 0,58$, $p = 0,010$).

4.4. Исследование полиморфных маркеров ряда генов у больных изолированной хронической обструктивной болезнью легких

4.4.1. Полиморфизм генов IL-1β, TNF-α, каталазы, ACE, AGT2R1 у практически здоровых лиц и больных хронической обструктивной болезнью легких жителей Астраханской области

Наблюдаемые нами частоты генотипов у практически здоровых полностью соответствовали ожидаемым, что свидетельствует о высоком качестве проведенных молекулярно-генетических исследованиях. Частоты генотипов и аллелей изученных полиморфизмов генов у практически здоровых лиц и больных ХОБЛ представлены на Рисунках 5 и 6.

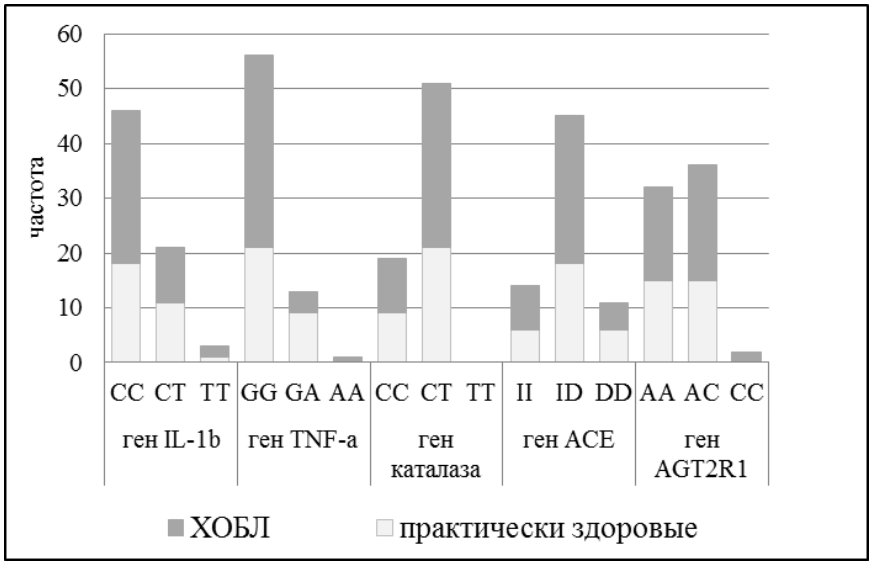


Рисунок 5 – Распределение генотипов полиморфных вариантов генов IL-1β, TNF-α, каталазы, ACE, AGT2R1у практически здоровых лиц и больных ХОБЛ

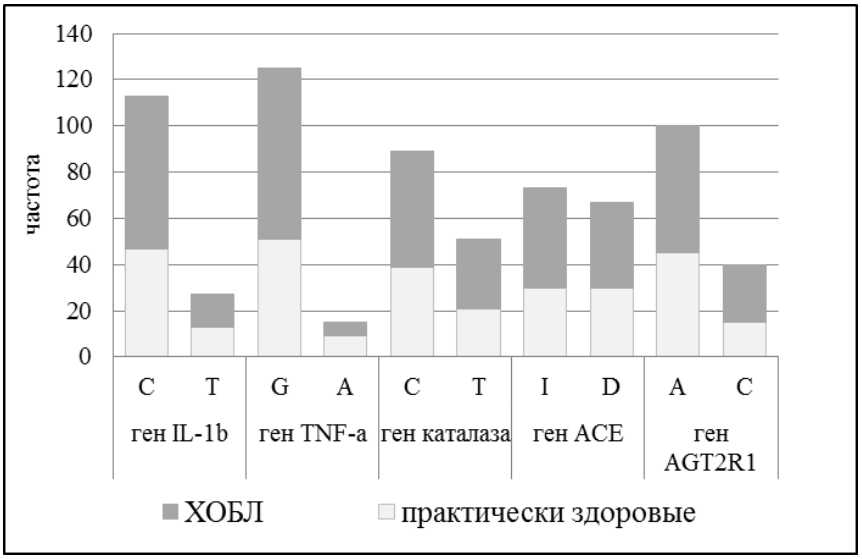


Рисунок 6 – Распределение аллелей полиморфных вариантов генов IL-1β, TNF-α, каталазы, ACE, AGT2R1у практически здоровых лиц и больных ХОБЛ

В группах практически здоровых лиц у мужчин и женщин не выявлено значимых различий в распределении частот генотипов полиморфных вариантов генов IL-1β (C3953T), TNF-α (G-308A), каталазы (C-262T), ACE (I/D), AGT2R1 (A1166C) (χ^2 = 0,62, df = 2, p = 0,734, χ^2 = 1,98, df = 1, p = 0,225, χ^2 = 0,33, df = 1, p = 0,687, χ^2 = 0,10, df = 2, p = 0,953, χ^2 = 0,15, df = 2, p = 0,705, соответственно). Сравнительный анализ указал на отсутствие существенных различий в распределении частот генотипов (χ^2 = 1,15, df = 2, p = 0,563, χ^2 = 5,10, df = 2, p = 0,078, χ^2 = 0,22, df = 2, p = 0,897, χ^2 = 0,76, df = 2, p = 0,683, χ^2 = 1,73, df = 2, p = 0,421) и аллелей (χ^2 = 0,36, p = 0,666, χ^2 = 0,46, p = 0,176, χ^2 = 0,02, p = 0,899, χ^2 = 0,07, p = 0,788, χ^2 = 0,39, p = 0,535) по полиморфизму генов IL-1β, TNF-α, каталазы, ACE, AGT2R1 у больных ХОБЛ и практически здоровых жителей Астраханской области. Таким образом, отсутствовала ассоциация полиморфных вариантов генов IL-1β (C3953T), TNF-α (G-308A), каталазы (C-262T), ACE (I/D), AGT2R1 (A1166C) с риском развития ХОБЛ у жителей Астраханской области.

Отсутствовали существенные различия в распределении генотипов и аллелей по полиморфизму генов IL-1β, TNF-α, AGT2R1 у пациентов изолированной ХОБЛ в зависимости от степени тяжести заболевания (Таблица 17).

Таблица 17 – Частота распределения полиморфных вариантов генов провоспалительных цитокинов, антиоксидантной и ренинангиотензиновой систем в зависимости от степени тяжести заболевания у больных ХОБЛ

Полиморфизм генов	Генотип/ Аллель	Больные ХОБЛ II степени тяжести, n=9 (абс./%)	Больные ХОБЛ III степени тяжести, n=17 (абс./%)	Больные ХОБЛ IV степени тяжести, n=14 (абс./%)	Уровень значимости p
		1	2	3	
IL-1β (C3953T)	CC	8/88,9	12/70,6	8/57,2	P_{1-2} = 0,533 P_{1-3} = 0,258 P_{2-3} = 0,731
	CT	1/11,1	4/23,5	5/35,7	
	TT	0/0	1/5,9	1/7,1	
	C	17/94,4	28/82,4	21/75,0	P_{1-2} = 0,431 P_{1-3} = 0,194 P_{2-3} = 0,693
	T	1/5,6	6/17,6	7/25,0	
TNF-α (G-308A)	GG	7/77,8	17/100,0	11/78,6	P_{1-2} = 0,129 P_{1-3} = 0,656 P_{2-3} = 0,133
	GA	2/22,2	0/0	2/14,3	
	AA	0/0	0/0	1/7,1	
	G	16/88,9	34/100,0	24/85,7	P_{1-2} = 0,221 P_{1-3} = 0,891 P_{2-3} = 0,079
	A	2/11,1	0/0	4/14,3	
Каталазы (C-262T)	CC	0/0	8/48,1	2/14,3	P_{1-2} = 0,043 P_{1-3} = 0,668 P_{2-3} = 0,068
	CT	9/100	9/52,9	12/85,7	
	TT	0/0	0/0	0/0	
	C	9/50,0	25/73,5	16/57,1	P_{1-2} = 0,164 P_{1-3} = 0,864 P_{2-3} = 0,277
	T	9/50,0	9/26,6	12/42,9	
ACE (I/D)	II	5/55,6	1/5,9	2/14,3	P_{1-2} = 0,001 P_{1-3} = 0,007 P_{2-3} = 0,717
	ID	1/11,1	15/88,2	11/78,6	
	DD	3/33,3	1/5,9	1/7,1	
	I	11/61,1	7/50,0	15/53,6	P_{1-2} = 0,787 P_{1-3} = 0,843 P_{2-3} = 0,913
	D	7/38,9	7/50,0	13/46,4	
AGT2R1 (A1166C)	AA	1/11,1	11/64,7	5/35,7	P_{1-2} = 0,013 P_{1-3} = 0,112 P_{2-3} = 0,274
	AC	6/66,7	6/35,3	9/64,3	
	CC	2/22,2	0/0	0/0	
	A	8/44,4	28/82,4	19/67,9	P_{1-2} = 0,012 P_{1-3} = 0,205 P_{2-3} = 0,304
	C	10/55,6	6/17,6	9/32,1	

Имела место тенденция к увеличению числа лиц, носителей генотипов CT, TT и аллеля T по полиморфизму C3953T гена IL-1β при возрастании степени тяжести заболевания. Установлены существенные различия в распределении генотипов по полиморфизму I/D гена ACE между больными ХОБЛ II степени тяжести и III–IV (p = 0,001 и p = 0,007, соответственно) и по полиморфизму C-262T гена каталазы между больными ХОБЛ II и III степенью тяжести (p = 0,043).

Прогрессирование заболевания в значительной степени связано с обострениями [387]. Пациент с ХОБЛ, переносит в среднем от 1 до 4 обострений в год, но есть лица, которые вовсе не имеют обострений, и те, у которых течение болезни характеризуется частыми обострениями.

Выделяют различные факторы риска, предрасполагающие к частым обострениям у больных ХОБЛ, главными среди них являются следующие [12]: возраст; тяжесть ХОБЛ (выраженная одышка, низкие показатели $ОФВ_1$ и парциального давления кислорода в артериальной крови – PaO_2); история предыдущих обострений; выраженность воспаления (дыхательных путей и системного); бактериальная нагрузка (вне обострения); хроническая гиперсекреция; коморбидность и внелегочные проявления (сердечнососудистые заболевания, тревожные и депрессивные состояния, миопатии, рефлюксная болезнь).

Среди обследованных нами больных изолированной ХОБЛ 24 имели частоту обострения заболевания до двух раз в год, а 16 – три и более раз в год. Результаты изучения полиморфизма генов в зависимости от частоты обострения заболевания представлены в Таблице 18. Частота генотипа CC полиморфного локуса C-262T гена каталазы была статистически значимо (p = 0,009) выше среди больных ХОБЛ с частотой обострений три и более раз за год. Не выявлено различий в распределении частот генотипов и аллелей по изучаемым полиморфизмам генов провоспалительных цитокинов. Распределение генотипов по полиморфизму I/D гена ACE у больных ХОБЛ в зависимости от частоты обострения заболевания имело статистически значимые различия (p = 0,014). Установлена существенная корреляционная связь между полиморфизмом C-262T гена каталазы и частотой обострения заболевания (коэффициент корреляции Gamma -0,79, $p < 0,05$).

Таблица 18 – Частота распределения полиморфных вариантов генов провоспалительных цитокинов, антиоксидантной и ренинангиотензиновой систем у больных ХОБЛ в зависимости от частоты обострения

Полиморфизм генов	Генотип/ Аллель	Больные ХОБЛ с частотой обострения до 2 раз в год, n=24 (абс./%)	Больные ХОБЛ с частотой обострения 3 и более раз в год, n=16 (абс./%)	Уровень значимости p
IL-1β (C3953T)	CC	16/66,7	12/75,0	0,743
	CT	7/29,2	3/18,8	
	TT	1 /4,1	1/6,2	
	C	39/81,3	27/84,4	0,835
	T	9/18,7	5/15,6	
TNF-α (G-308A)	GG	21/87,5	14/87,5	0,659
	GA	2/8,3	2/12,5	
	AA	1 /4,2	0/0	
	G	44/91,7	30/93,7	0,931
	A	4/8,3	2/6,3	
Каталазы (C-262T)	CC	2/8,3	8/50,0	0,007
	CT	22/91,7	8/50,0	
	TT	0/0	0/0	
	C	26/54,2	24/75,0	0,099
	T	22/45,8	8/25,0	
ACE (I/D)	II	7/29,2	1/6,3	0,014
	ID	12/50,0	15/93,8	
	DD	5/20,8	0/0	
	I	26/54,2	17/53,1	0,891
	D	22/45,8	15/46,9	
AGT2R1 (A1166C)	AA	10/41,7	7/43,8	0,493
	AC	12/50,0	9/56,3	
	CC	2/8,3	0/0	
	A	32/66,7	23/71,9	0,806
	C	16/33,3	9/28,1	

4.4.2. Анализ ассоциации полиморфных вариантов генов IL-1β, TNF-α, каталазы, ACE, AGT2R1 у практически здоровых лиц и больных хронической обструктивной болезнью легких с показателями цитокинового статуса и состояния системы «перекисное окисление липидов - антиоксиданты»

Было проведено сопоставление полиморфизмов изучаемых генов с уровнями цитокинов, МДА, активности каталазы у практически здоровых лиц (Таблица 19) и больных ХОБЛ (Таблица 20).

Таблица 19 – Уровни интерлейкина-1β, малонового диальдегида, активности каталазы в крови практически здоровых лиц в зависимости от полиморфизма генов (Me (Q25;Q75))

Показатель		IL-1β, пг/мл	МДА, мкмоль/л	Каталаза, мКат/л
Ген	Генотип			
IL-1β (C3953T)	CC (n=18)	12,0 (10,1;4,5)*	2,4 (2,2;2,8)	21,3 (19,8;24,1)
	CT+TT (n=12)	19,6 (18,3;20,3)	2,6 (2,4;2,8)	21,3 (20,1;22,6)
TNF-α (G-308A)	GG (n=21)	14,5 (11,7;17,1)	2,4 (2,2;2,8)	21,3 (19,8;23,3)
	GA (n=9)	19,0 (10,1;19,3)	2,5 (2,3;2,8)	21,7 (20,4;22,9)
Каталазы (C-262T)	CC (n=9)	17,1 (10,9;20,1)	3,0 (2,8;3,6)*	19,2(17,8;19,8)*
	CT (n=21)	14,6 (11,7;17,6)	2,4 (2,1;2,5)	22,3 (21,3;24,1)
ACE (I/D)	II (n=6)	14,6 (11,6;19,3)	2,1 (2,0;2,5)	21,5 (20,9;26,5)
	ID (n=18)	15,0 (11,7;19,0)	2,4 (2,4;2,8)	21,3 (20,4;22,5)
	DD (n=6)	14,7 (10,1;20,2)	2,8 (2,4;3,0)	21,4 (19,1;23,3)
AGT2R1 (A1166C)	AA (n=15)	16,8 (10,9;20,1)	2,5 (2,2;2,8)	21,0 (19,8;22,9)
	AC (n=15)	14,5 (11,6;17,6)	2,4 (2,1;2,8)	21,7 (20,4;24,1)

* - уровень различий показателя между генотипами по полиморфизму одного гена статистически значим ($p < 0,05$)

Таблица 20 – Уровни цитокинов, малонового диальдегида, активности каталазы крови в зависимости от полиморфизма генов у больных ХОБЛ (Me (Q25;Q75))

Показатель		ИЛ-1β, пг/мл	ФНО-α, пг/мл	МДА, мкмоль/л	Каталаза, мКат/л
Ген	Генотип				
IL-1β (C3953T)	CC (n=28)	66,1 (31,1;92,9)*	5,5 (0;24,7)	2,8 (2,2;3,3)	20,0 (18,2;21,1)
	CT+TT (n=12)	117,7 (70,5;131,7)	20,5 (14,0;34,9)	3,1 (2,8;3,5)	19,3 (17,9;20,1)
TNF-α (G-308A)	GG (n=35)	82,1 (46,3;110,6)	11,5 (0;23,4)*	3,0 (2,6;3,4)	19,5 (18,2;20,3)
	GA+AA (n=5)	98,2 (32,1;128,7)	69,7 (63,1;75,6)	2,5 (2,2;2,6)	20,4 (19,9;20,9)
Каталазы (C-262T)	CC (n=10)	85,6 (70,1;101,1)	16,2 (0;29,6)	3,3 (3,1;3,7)*	17,5(16,9;19,5)*
	CT (n=30)	72,1 (32,1;115,2)	14,4 (0;35,6)	2,7 (2,2;3,1)	20,1 (18,4;21,3)
ACE (I/D)	II (n=8)	37,1 (21,9;54,8)*	0 (0;5,1)*	2,3 (1,6;2,8)*	23,5(19,2;25,4)*
	ID (n=27)	91,4 (62,1;120,1)	22,3 (0;35,6)	3,2 (2,6;3,5)	18,4 (17,4;20,1)
	DD (n=5)	30,0 (25,6;115,2)	0 (0;18,9)	2,7 (2,4;2,8)	20,3 (20,2;20,5)
AGT2R1 (A1166C)	AA (n=17)	101,1 (70,1;121,4)*	18,9 (10,2;29,6)	3,2 (3,0;3,5)*	18,9(17,4;20,0)*
	AC+CC (n=23)	60,1 (30,0;91,4)	0 (0;29,8)	2,6 (2,2;3,1)	20,1 (18,2;23,1)

* - уровень различий показателя между генотипами по полиморфизму одного гена статистически значим ($p < 0,05$)

У носителей генотипов CT+TT полиморфного локуса C3953T гена IL-β из группы практически здоровых лиц отмечены статистически значимо более высокие уровни в крови ИЛ-β и МДА ($p < 0,001$), и более низкая активность каталазы ($p = 0,001$) по сравнению с лицами, имеющими генотип CC.

Больные ХОБЛ, являющиеся носителями различных генотипов по полиморфизму C3953T гена ИЛ-1β, имели существенные различия в уровнях ИЛ-1β в крови. Уровень ИЛ-1β в крови был статистически значимо более высокий у лиц носителей генотипов CT+TT, чем у носителей генотипа CC ($p = 0,006$). Выявлены статистически значимые различия в уровне ФНО-α в крови у больных ХОБЛ носителей генотипа GG и GA по полиморфизму G-308A гена TNF-α. Уровень ФНО-α в сыворотке крови у носителей генотипа GA+AA был статистически значимо ($p = 0,014$) более высокий.

У больных ХОБЛ носителей генотипа CC полиморфного локуса C-262T гена каталазы отмечена более низкая активность каталазы и более высокий уровень МДА в крови, чем у лиц носителей генотипа CT (разница статистически значима: $p = 0,004$ и $p =0,001$). Выявлены статистически значимые различия в уровнях ИЛ-1β, ФНО-α, МДА и активности каталазы в крови у больных ХОБЛ при различных генотипах полиморфного локуса I/D гена ACE ($p = 0,004$, $p = 0,014$, $p = 0,007$, $p = 0,003$, соответственно). Отмечен статистически значимо более высокий уровень ИЛ-1β, ФНО-α, МДА и более низкая активность каталазы в крови у носителей генотипа ID по сравнению с носителями генотипа II ($p = 0,001$, $p =0,006$, $p = 0,005$, $p = 0,005$, соответственно), при этом активность каталазы у носителей генотипа ID была статистически значимо ниже и чем у носителей генотипа DD ($p = 0,013$). Выявлены статистически значимые различия в уровнях ИЛ-1β, МДА и активности каталазы в крови у больных ХОБЛ при различных генотипах полиморфного локуса A1166C гена AGT2R1. Уровни ИЛ-1β, МДА в крови у носителей генотипа AA были статистически значимо выше ($p = 0,020$, $p = 0,002$), а активность каталазы ниже ($p = 0,025$), чем у носителей генотипа AC+CC.

4.4.3. Анализ ассоциации полиморфных вариантов генов IL-1β, TNF-α, каталазы, ACE, AGT2R1 с параметрами структурного и функционального состояния сердечно-сосудистой системы у больных хронической обструктивной болезнью легких

Проанализировано распределение частот генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов провоспалительных цитокинов, антиоксидантной и ренин-ангиотензиновой системы у больных ХОБЛ в зависимости от факта регистрации легочной гипертензии (Рисунки 7 и 8).

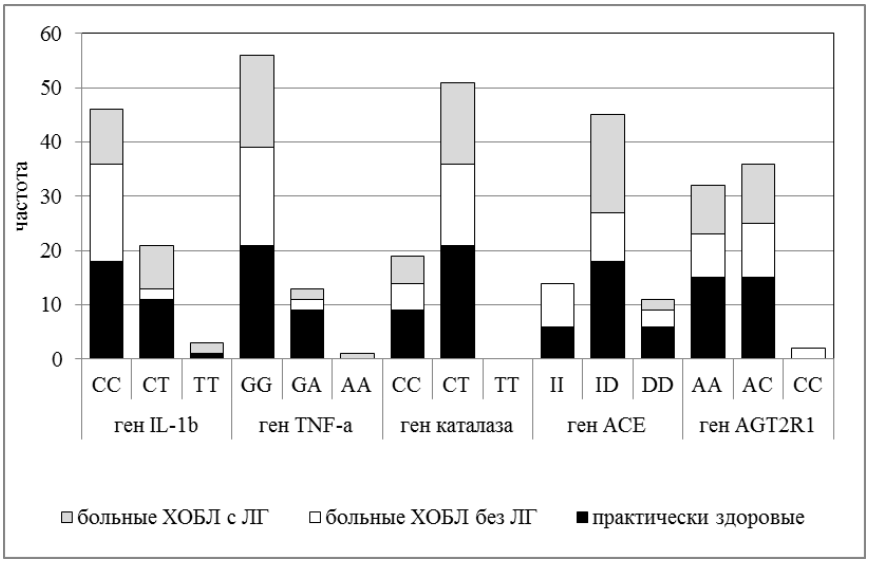


Рисунок 7 – Распределение генотипов полиморфных вариантов генов C3953T IL-1β, G-308A TNF-α, C-262T каталазы, I/D ACE, A1166C AGT2R1 у практически здоровых лиц и больных ХОБЛ в зависимости от существования легочной гипертензии

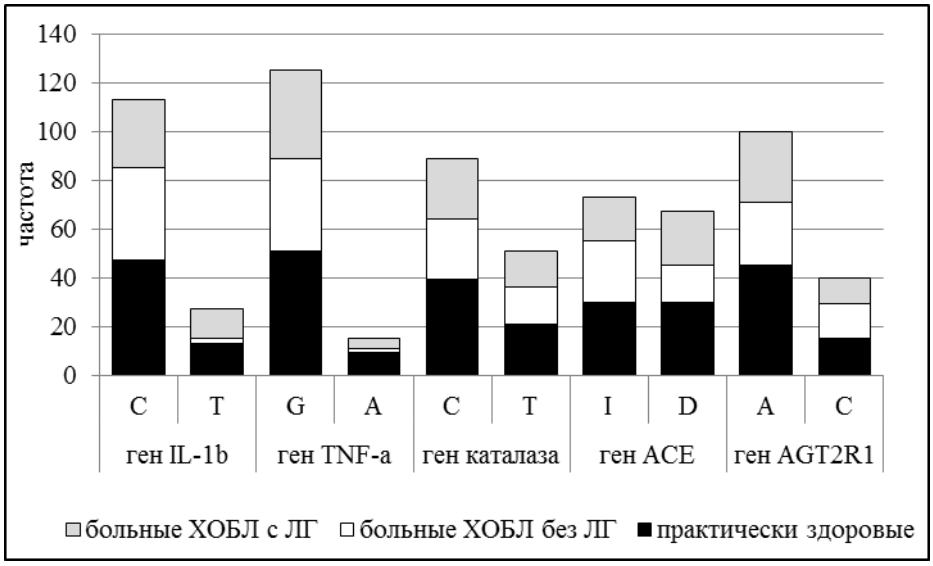


Рисунок 8 – Распределение аллелей полиморфных вариантов генов C3953T IL-1β, G-308A TNF-α, C-262T каталазы, I/D ACE, A1166C AGT2R1 у практически здоровых лиц и больных ХОБЛ в зависимости от существования легочной гипертензии

Установлены существенные различия в распределении частот генотипов и аллелей по полиморфному локусу C3953T гена IL-1β (p = 0,019, p = 0,006, соответственно) и в распределении частот генотипа по полиморфизму I/D гена ACE (p = 0,004) у больных ХОБЛ с легочной гипертензией и в ее отсутствие. OR вероятности формирования легочной гипертензии для аллеля T и генотипа CT+TT по полиморфизму C3953T гена IL-1β составил 2,0, ДИ 1,42–2,88 и 2,33, ДИ 1,34–4,8, соответственно. OR вероятности формирования легочной гипертензии для генотипа ID по полиморфизму I/D гена ACE составил 4,33, ДИ 1,18–15,97.

В Таблице 21 представлены данные по изучению зависимости морфологических параметров миокарда правого желудочка (оцененных по данным ЭХОКС), от генетических полиморфизмов генов IL-1β, ACE, AGT2R1.

Таблица 21 – Показатели эхокардиоскопии, у больных ХОБЛ в зависимости от полиморфизма генов (M±SD)

Показатели ЭХО-КС		ПП1, см	ПП2, см	КДР ПЖ, см	ТПС ПЖ, см	СрДЛА мм.рт. ст.	Е ПЖ, м/с	А ПЖ, м/с	Е/А ПЖ
Ген	Генотип								
IL-1β (C3953T)	CC, n=28	3,4± 0,6	4,2± 0,5	2,9± 0,7	0,5± 0,2	24,5± 5,4	0,50± 0,09	0,39± 0,07	1,3± 0,3
	CT+TT, n=12	3,7± 0,4	4,4± 0,3	3,1± 0,6	0,6± 0,1	30,8± 7,4*	0,46± 0,07	0,43± 0,06	1,1± 0,3
ACE (I/D)	II, n=8	3,1± 0,4*	3,8± 0,3*	2,4± 0,4*	0,4± 0,1*	20,5±2,9*	0,49± 0,08	0,38± 0,05	1,3± 0,3
	ID, n=27	3,6± 0,5	4,4± 0,4	3,1± 0,7	0,6± 0,2	28,4± 6,0	0,48± 0,09	0,41± 0,07	1,2± 0,3
	DD, n=5	3,2± 0,3	4,0± 0,5	3,0± 0,6	0,6± 0,2	25,2± 9,1	0,51± 0,07	0,37±0,0 4	1,4± 0,3
AGT2R1 (A1166C)	AA, n=17	3,5± 0,5	4,3± 0,5	3,2± 0,6*	0,6± 0,1*	27,7± 6,8	0,47± 0,07	0,40± 0,06	1,2± 0,3
	AC+CC, n=23	3,4± 0,5	4,1± 0,4	2,8± 0,6	0,5± 0,2	25,5± 6,5	0,50± 0,10	0,41± 0,07	1,3± 0,4

*- уровень различий показателя между генотипами по полиморфизму одного гена статистически значим ($p < 0,05$)

Выявлен статистически значимо более низкий уровень СрДЛА у больных ХОБЛ носителей генотипа CC полиморфного локуса C3953T гена IL-1β по сравнению с носителями генотипов CT+TT ($p = 0,004$). Больные ХОБЛ носители генотипа II полиморфного локуса I/D гена ACE имели статистически значимо более низкие средние значения размеров ПП ($p = 0,009$, $p = 0,016$), КДР ПЖ ($p = 0,010$, $p = 0,032$), ТПС ПЖ ($p = 0,002$, $p = 0,010$), СрДЛА ($p = 0,001$, $p = 0,008$) по сравнению с носителями генотипов ID и DD, соответственно. Больные ХОБЛ носители генотипа AA полиморфного локуса A1166C гена AGT2R1 имели статистически значимо более высокие средние значения ТПС ПЖ ($p = 0,021$) и КДР ПЖ ($p = 0,026$) по сравнению с носителями генотипов AC+CC.

Больные ХОБЛ, носители генотипа AA по полиморфизму A1166C гена AGT2R1 имели статистически значимо более низкие временные показатели ВРС, такие как rMSSD ($p = 0,019$), pNN50% ($p = 0,004$), более высокий показатель LFn

(p = 0,001), более низкий – HFn (p = 0,001) и более высокое значение отношения LF/HF (p = 0,004) по сравнению с носителями генотипов AC+CC (Таблица 22).

Таблица 22 – Параметры вариабельности ритма сердца по данным суточного мониторирования ЭКГ у больных ХОБЛ в зависимости от полиморфизма генов (M±SD)

Показатели ЭХО-КС		SDNNi, ус. ед.	rMSSD, мс.	pN50%	LFn, %	HFn, %	LF/HF
Ген	Генотип						
IL-1β (C3953T)	CC, n=28	56,4± 16,0	35,2± 12,8	14,4± 11,1	68,9± 11,2	28,9± 11,1	2,9± 1,5
	CT+TT, n=12	52,5± 28,1	35,8± 22,6	15,3± 19,0	73,8± 10,1	25,4± 10,1	3,6± 1,9
ACE (I/D)	II, n=8	65,4± 24,0	47,3± 24,3	25,0± 15,8	64,0± 12,1	34,1± 11,3	2,2± 1,1
	ID, n=27	52,2± 17,7	31,5± 15,3	11,9± 12,4	72,2± 10,3	26,1± 10,4	3,4± 1,7
	DD, n=5	55,2± 24,8	37,0± 10,2	13,4± 10,8	70,6± 10,8	27,4± 10,8	3,1± 1,8
AGT2R1 (A1166C)	AA, n=17	48,3± 15,6	27,8± 8,8*	7,8± 6,5*	76,3± 7,3*	22,3± 7,3*	3,9± 1,6*
	AC+CC, n=23	60,3± 21,8	40,9± 20,6	19,7± 15,4	65,8± 11,1	32,0± 11,1	2,5± 1,4

*- уровень различий показателя между генотипами по полиморфизму одного гена статистически значим (p < 0,05)

Больные ХОБЛ, носители генотипа CC по полиморфизму C3953T гена IL-1β имели статистически значимо (p < 0,05) более высокий ПМ чем носители генотипов CC+TT (Таблица 23). У больных, имеющих генотипа II по полиморфизму I/D гена ACE, по сравнению с носителями генотипов ID и DD отмечены статистически значимо более высокие показатели СКО (p < 0,001, p = 0,002), Kv (p = 0,013, p = 0,006), ALF (p < 0,001, p = 0,005), РКК (p = 0,023, p = 0,015) и более низкие значение ACF (p < 0,001, p = 0,002).

Таблица 23 – Показатели ЛДФ-флоуметрии у больных ХОБЛ в зависимости от полиморфизма генов (M±SD)

Показатели ЭХО-КС		ПМ, пФ. ед.	СКО, пФ. ед.	Kv, пФ.ед.	ALF, пФ. Ед.	ACF, пФ. Ед.	РКК, %
Ген	Генотип						
IL-1β (C3953T)	CC, n=28	6,50± 2,40*	0,47± 0,19	7,84± 2,97	0,73± 0,41	0,41± 0,10	208,5± 49,1
	CT+TT n=12	4,88± 1,74	0,41± 0,23	8,22± 2,91	0,61± 0,34	0,44± 0,10	198,6± 50,0
ACE (I/D)	II n=8	7,04± 1,99	0,70± 0,17*	10,53± 3,44*	1,16± 0,40*	0,30± 0,09*	245,2± 54,6*
	ID n=27	5,47± 2,08	0,40± 0,16	7,73± 2,38	0,60± 0,31	0,44± 0,09	199,8± 45,0
	DD n=5	7,33± 3,40	0,34± 0,11	5,06± 1,16	0,50± 0,11	0,48± 0,01	172,6± 15,6
AGT2R1 (A1166C)	AA n=17	5,45± 2,16	0,39± 0,17	7,42± 2,54	0,61± 0,36	0,44± 0,09	200,3± 48,3
	AC+CC n=23	6,43± 2,41	0,50± 0,21	8,35± 3,16	0,76± 0,41	0,40± 0,11	209,4± 50,1

*- уровень различий показателя между генотипами по полиморфизму одного гена статистически значим ($p < 0,05$)

Таким образом, по результатам проведенного нами исследования к особенностям фенотипа ХОБЛ, осложненного ХЛС относятся:

- обострения заболевания чаще вызывают представители семейства Enterobacteriacae, в том числе Klebsiella pneumonia;

- значимо более низкая активность каталазы и более высокий уровень в крови МДА, ИЛ-1β, ФНО-α, при этом степень повышения уровня ИЛ-1β в крови зависит от функционального класса ХСН;

- наличие умеренной легочной гипертензии (уровень СрДЛА у них составляет в среднем 30,0 мм.рт.ст.), высокая частотой регистрации диастолической дисфункции правого желудочка (84,2%), нарастающая по мере декомпенсации, увеличение размеров ЛП, вовлечение в процесс левого желудочка по мере декомпенсации (статистически значимое снижение Е/А левого желудочка);

- наличие значимых умеренной силы корреляционных связей между размерами ЛП и ПП, правого желудочка, ТПСПЖ, а также между размерами правого желудочка и показателями диастолической функции левого желудочка;

- наличие значимых умеренной силы корреляционных связей между уровнями в крови МДА, ФНО-α, ИЛ-1β, активностью каталазы и размерами правого и левого предсердий, размерами правого желудочка, ТПСПЖ, СрДЛА;

- значимое увеличение количества желудочковых и суправентрикулярных экстрасистол, в том числе групповых, зарегистрированных по данным суточного мониторирования ЭКГ, снижение временных показателей ВРС, увеличение соотношения LF/HF;

- наличие значимых умеренной силы корреляционных связей между количеством экстрасистол и уровнем в крови ИЛ-1β, показателем SDNNi, размерами правого желудочка, ТПСПЖ;

- появление стазического гемодинамического типа и увеличение частоты застойного гемодинамического типа микроциркуляции по данным лазерной допплеровской флоуметрии;

- наличие значимых умеренной силы корреляционных связей между показателем микроциркуляции и уровнем в крови ИЛ-1β, ФНО-α, МДА, параметром SDNNi, размерами ПП, ЛП, размерами правого желудочка, ТПСПЖ, СрДЛА;

- существенно более частое присутствие лиц носителей генотипов ID и DD полиморфного локуса I/D гена ACE ($p = 0,031$) и генотипа AA полиморфного локуса A1166C гена AGT2R1 ($p = 0,028$).

ГЛАВА 5. ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ: КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ

По данным литературы частота сочетаний ХОБЛ и ИБС составляет в среднем 27% среди больных ХОБЛ и - 61,7% среди больных ИБС [223; 269; 300]. В настоящее время считается, что ассоциацию у больных ХОБЛ и ИБС необходимо рассматривать не как простое сочетание разных заболеваний вследствие влияния общих факторов риска (курение, старение популяции, низкая физическая активность, профессиональные вредности, мужской пол, генетическая предрасположенность), а как взаимоотягощающие состояния с общими патогенетическими звеньями (гипоксемия, способствующая активации симпато-адреналовой и ренин-ангиотензин -альдостероновой систем, формированию оксидативного стресса, цитокинового дисбаланса) [8; 80; 223]. Известно, что при существовании нескольких заболеваний у пациента возможны значительные изменения их клинических проявлений и исходов [325; 362]. Представленные в литературе сведения об особенностях формирования кардиоваскулярных дисфункций в условиях наличия сочетанной патологии ХОБЛ и ИБС носят, нередко, противоречивый характер.

Больные из групп изолированной ХОБЛ, ХОБЛ с ИБС, изолированной ИБС были сопоставимы по возрасту и полу (Таблицы 7 и 8). Группы пациентов ХОБЛ с ИБС и с изолированной ХОБЛ были сопоставимы по частоте рецидивов и степени тяжести бронхолегочного заболевания. Однако, длительность ХОБЛ в группе больных в сочетании с ИБС была достоверно больше ($p = 0,046$), чем у больных изолированной ХОБЛ. По длительности ИБС группы больных ХОБЛ с ИБС и изолированной ИБС были сопоставимы.

5.1. Спектр микробной флоры мокроты и инфицированность Chlamydophila pneumoniae у больных хронической обструктивной болезнью легких при сочетании с ишемической болезнью сердца

У 28 больных изолированной ХОБЛ (70%) и у 20 – с ассоциированной патологией в виде сочетания ХОБЛ и ИБС (55,6%) при исследовании мокроты были выделены возбудители (различия статистически не значимы $\chi^2 = 1{,}13$, df = 1, p = 0,287). У 4 человек при сочетании ХОБЛ с ИБС была выявлена микст-инфекция. На Рисунке 9 представлена структура инфекционного обострения по этиологическому фактору у больных ХОБЛ в отсутствии и при наличии ИБС. Ведущим этиологическим патогеном обострения заболевания у больных ХОБЛ по данным проведенного исследования являлся S. Pneumonia и бактерии семейства Enterobacteriacae, у больных ХОБЛ в сочетании с ИБС – St. aureus и бактерии семейства Enterobacteriacae (прежде всего Klebsiella pneumonia).

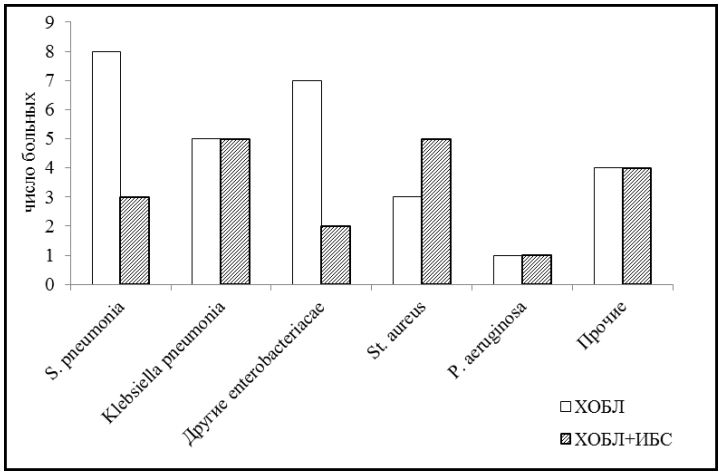


Рисунок 9 – Структура обострения ХОБЛ по этиологическому фактору в зависимости от существования у больных ИБС

Сероположительная реакция на антитела иммуноглобулины класса G к Chlamydophila pneumoniae среди обследованных пациентов из группы изолиро-

ванной ХОБЛ зафиксирована у 5 человек (12,5%), из группы изолированной ИБС – у 8 (26,7%), а при сочетании ХОБЛ с ИБС – у 12 (33,3%) (χ^2 = 4,78, df = 2, p = 0,091). Максимальное число сероположительных лиц к Chlamydophila pneumoniae установлено в группе пациентов с сочетанной патологией ХОБЛ с ИБС (различия статистически значимы по сравнению с группой практически здоровых, χ^2 = 5,46, df = 1, p = 0,014). Тем не менее, можно отметить, что все же большинство больных даже с коморбидной патологией были серонегативны.

У больных ХОБЛ с ИБС выявлены существенные ($p < 0,05$) корреляционные связи между иммуноглобулин G-позитивностью к Chlamydophila pneumoniae и частотой обострения заболевания (коэффициент корреляции Gamma 0,41), величиной показателя $ОФВ_1$ (коэффициент корреляции Gamma -0,66) и СрДЛА (коэффициент корреляции Gamma 0,43).

5.2. Содержание провоспалительных цитокинов в крови, маркеров состояния системы «перекисное окисление липидов – антиоксиданты» и показатели липидного спектра крови у больных хронической обструктивной болезнью легких при сочетании с ишемической болезнью сердца

По сравнению с практически здоровыми лицами средний уровень ИЛ-1β в группах больных ХОБЛ, ХОБЛ в сочетании с ИБС и изолированной ИБС был статистически значимо выше, а активность каталазы ниже ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$ и $p = 0,002$, $p < 0,001$, $p = 0,020$, соответственно). У больных ХОБЛ и ХОБЛ в сочетании с ИБС средний уровень МДА в крови был статистически значимо выше по сравнению с практически здоровыми лицами ($p = 0,018$ и $p < 0,001$, соответственно). Отсутствовали различия в среднем уровне МДА в крови у больных ИБС и у практически здоровых лиц ($p = 0,191$). Среди пациентов с изолированной ХОБЛ ФНО-α в сыворотке крови тестировался у 24 (60%), при изолированной

ИБС – у 24 (80%), при сочетании ХОБЛ с ИБС – у 30 (83,3%). Средние уровни ИЛ-1β и ФНО-α в крови в группе больных ХОБЛ+ИБС были статистически значимо выше, чем у пациентов как с изолированной ХОБЛ (p = 0,008 и p = 0,010, соответственно), так и с изолированной ИБС (p < 0,001 и p = 0,010, соответственно) (Таблица 24).

Таблица 24 – Уровни провоспалительных цитокинов в сыворотке крови у больных ХОБЛ, ИБС и ХОБЛ с ИБС (Me (Q25;Q75))

Показатель	Больные изолированной ХОБЛ, n=40	Больные изолированной ИБС, n=30	Больные ХОБЛ с ИБС, n=36	Уровень значимости, p
	1	2	3	
ИЛ-1β, пг/мл	82,1 (44,3;112,9)	41,9 (30,9;98,4)	111,5 (67,8;167,8)	P_{1-2} = 0,052 P_{1-3} = 0,008 P_{2-3} < 0,001
ФНО-α, пг/мл	16,2 (0;29,7)	8,9 (6,5;28,6)	30,3 (11,2;58,5)	P_{1-2} = 0,849 P_{1-3} = 0,010 P_{2-3} = 0,010

Активность каталазы крови у больных ХОБЛ с ИБС была статистически значимо ниже, а средний уровень МДА в крови – выше, по сравнению с пациентами из группы как изолированной ХОБЛ (p = 0,022 и p < 0,001, соответственно), так и изолированной ИБС (p = 0,003 и p < 0,001, соответственно) (Таблица 25).

Таблица 25 – Уровень МДА в сыворотке крови и активность каталазы у больных ХОБЛ, больных ИБС и при сочетании ХОБЛ с ИБС (Me (Q25;Q75))

Параметры	Больные изолированной ХОБЛ, n=40	Больные изолированной ИБС, n=30	Больные ХОБЛ с ИБС, n=36	Уровень значимости, p
	1	2	3	
МДА, мкмоль/л	2,85 (2,54;3,42)	2,53 (2,07;3,82)	4,52 (2,99;5,04)	P_{1-2} = 0,991 P_{1-3} < 0,001 P_{2-3} < 0,001
Каталаза, мКат/л	19,7 (18,2;20,5)	20,3 (18,8;21,5)	18,2 (16,6;20,2)	P_{1-2} = 0,291 P_{1-3} = 0,022 P_{2-3} = 0,003

Больные изолированной ИБС и при сочетании ХОБЛ с ИБС, имевшие серо-положительную реакцию на антитела иммуноглобулины класса G к Chlamydophila pneumoniae, характеризовались значимо более высоким уровнем в крови ИЛ-1β, ФНО-α по сравнению с лицами у которых реакция была серонегативная (Таблица 26). У больных ХОБЛ с ИБС, имевших сероположительную реакцию на антитела иммуноглобулины класса G к Chlamydophila pneumoniae, установлен статистически значимо (p = 0,012) и более высокий средний уровень МДА в крови по сравнению с лицами с серонегативной реакцией.

Таблица 26 – Уровень в крови провоспалительных цитокинов, малонового диальдегида и активности каталазы у больных изолированной ИБС, ХОБЛ с ИБС в зависимости от наличия антител к Chlamydophila pneumoniae (Me (Q25;Q75))

Показатель	Больные ИБС с положительной реакцией на антитела к C. pneumoniae, n=8	Больные ИБС с отрицательной реакцией на антитела к C. pneumoniae, n=22	Уровень значимости, p	Больные ХОБЛ + ИБС с положительной реакцией на антитела к C. pneumoniae, n=12	Больные ХОБЛ + ИБС с отрицательной реакцией на антитела к C. pneumoniae, n=24	Уровень значимости, p
ИЛ-1β, пг/мл	100,5 (41,9;117,4)	38,7 (30,3;52,7)	0,028	149,0 (111,3;173,0)	71,8 (61,3;161,7)	0,029
ФНО-α, пг/мл	22,7 (13,4;42,6)	7,7 (0;22,9)	0,015	46,8 (31,9;73,0)	17,6 (3,7;50,0)	0,019
МДА, мкмоль/л	3,3 (2,4;3,9)	2,5 (2,0;3,6)	0,260	4,9 (4,6;5,1)	3,9 (2,5;4,7)	0,012
Каталаза, мКат/л	20,1 (17,6;21,8)	20,3 (19,0;21,5)	0,622	17,2 (16,2;18,2)	19,6 (17,1;20,6)	0,054

Значение коэффициента корреляции Gamma у больных ХОБЛ в сочетании с ИБС между иммуноглобулин G-позитивностью к Chlamydophila pneumonia и уровнями ФНО-α, ИЛ-1β, активностью каталазы и МДА составило 0,50 (p < 0,05), 0,51 (p < 0,05), -0,47 (p < 0,05), 0,53 (p < 0,05), соответственно. В группе больных ИБС имела место статистически (p < 0,05) значимая корреляционная связь между

иммуноглобулин G-позитивностью к Chlamydophila pneumonia и уровнями ФНО-α, ИЛ-1β (коэффициент корреляции Gamma 0,59 и 0,53, соответственно).

Больные ХОБЛ с ИБС по результатам анализа крови имели существенно более высокие показатели общего ХС, ХС ЛПНП и более низкие показатели ХС ЛПВП, чем больные изолированной ХОБЛ ($p < 0,001$) и изолированной ИБС ($p = 0,009$, $p = 0,002$, $p = 0,042$, соответственно) (Таблица 27).

Таблица 27 – Показатели липидного спектра крови у больных ХОБЛ, ИБС и ХОБЛ с ИБС (Me (Q25;Q75))

Параметры	Больные изолированной ХОБЛ, n=40	Больные изолированной ИБС, n=30	Больные ХОБЛ с ИБС, n=36	Уровень значимости, p
	1	2	3	
Общий ХС, ммоль/л	4,5 (4,1;4,8)	4,8 (4,6;5,5)	5,7 (4,9;6,3)	$P_{1-2} < 0,001$ $P_{1-3} < 0,001$ $P_{2-3} = 0,009$
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,58 (2,19;2,87)	3,09 (2,64;3,67)	3,98 (3,31;4,59)	$P_{1-2} < 0,001$ $P_{1-3} < 0,001$ $P_{2-3} = 0,002$
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,34 (1,25;1,53)	1,28 (1,10;1,54)	1,07 (0,85;1,39)	$P_{1-2} = 0,143$ $P_{1-3} < 0,001$ $P_{2-3} = 0,042$
ТГ, ммоль/л	1,01 (0,93;1,19)	1,06 (0,92;1,48)	1,14 (0,89;1,45)	$P_{1-2} = 0,270$ $P_{1-3} = 0,159$ $P_{2-3} = 0,832$

В группах больных как изолированной ИБС, так и при сочетанной патологии не отмечено статистически значимых различий в показателях липидного спектра крови в зависимости характера зарегистрированной реакции на антитела иммуноглобулины класса G к Chlamydophila pneumoniae (Таблица 28).

Выявлена статистическая значимая ($p < 0,05$) корреляционная связь между уровнями в крови ИЛ-1β и ФНО-α ($R = 0,71$). Уровни ИЛ-1β и ФНО-α в крови у больных ХОБЛ в сочетании с ИБС имели статистически значимую ($p < 0,05$) прямую корреляционную связь с уровнем МДА в крови ($R = 0,70$ и $r = 0,65$, соответственно) и обратную с активностью каталазы ($R = -0,77$ и $r = -0,55$, соответствен-

но). В этой же группе пациентов отмечено наличие статистически значимых корреляционных связей между уровнем ИЛ-1β, активностью каталазы в крови и частотой обострения ХОБЛ (r = 0,37, p = 0,028 и r = -0,41, p = 0,013, соответственно). Установлено наличие корреляционных связей между показателями SaO_2, $ОФВ_1$, и уровнем ИЛ-1β в сыворотке крови (r = -0,51, p = 0,002 и r = -0,76, p < 0,001,соответственно), уровнем МДА в крови (r = -0,54, p = 0,001, и r = -0,84, p < 0,001, соответственно), активностью каталазы (r = 0,55, p < 0,001 и r = 0,80, p < 0,001, соответственно). Уровень ФНО-α в сыворотке крови имел значимую обратную корреляционную связь с показателем $ОФВ_1$ (r = -0,52, p =0,001). Отмечена статистически значимая (p < 0,05) корреляционная связь у больных ХОБЛ с ИБС между уровнями в крови ФНО-α, ИЛ-1β, МДА, активностью каталазы и индексом Боде (коэффициент корреляции Gamma 0,59; 0,76; 0,71; -0,67).

Таблица 28 – Липидный спектр крови у больных изолированной ИБС, ХОБЛ с ИБС в зависимости от наличия антител к Chlamydophila pneumoniae (Me (Q25;Q75))

Признак	Больные ИБС с положительной реакцией на антитела к C. pneumoniae, n=8	Больные ИБС с отрицательной реакцией на антитела к C. pneumoniae, n=22	Уровень значимости, p	Больные ХОБЛ + ИБС с положительной реакцией на антитела к C. pneumoniae, n=12	Больные ХОБЛ + ИБС с отрицательной реакцией на антитела к C. pneumoniae, n=24	Уровень значимости, p
Общий ХС, ммоль/л	5,4 (3,5;6,3)	4,7 (4,4;5,4)	0,981	6,1 (5,0;6,8)	5,5 (4,9;6,2)	0,169
ТГ, ммоль/л	1,13 (0,75;1,60)	0,97 (0,83;1,45)	0,888	1,19 (0,97;1,50)	1,14 (0,87;1,45)	0,674
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,27 (2,15;4,45)	3,1 (2,49;3,66)	0,639	4,31 (3,32;4,98)	3,96 (3,26;4,54)	0,365
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,23 (0,93;1,61)	1,28 (1,11;1,54)	0,708	1,11 (0,95;1,45)	0,99 (0,84;1,27)	0,314

5.3. Кардиогемодинамические нарушения у больных хронической обструктивной болезнью легких при сочетании с ишемической болезнью сердца и их взаимосвязь с показателями системного воспаления

5.3.1. Структурные и функциональные изменения правых и левых отделов сердца по данным эхокардиоскопии

Полученные по результатам проведенной эхокардиоскопии у больных ХОБЛ, ИБС и при сочетании ХОБЛ с ИБС планиметрические и гемодинамические характеристики правых и левых отделов сердца представлены в Таблице 29.

Таблица 29 – Планиметрические и гемодинамические параметры правых и левых отделов сердца у больных ХОБЛ, ИБС и ХОБЛ с ИБС (Me (Q25;Q75))

Параметры	Больные изолированной ХОБЛ, n=40	Больные изолированной ИБС, n=30	Больные ХОБЛ с ИБС, n=36	Уровень значимости, p
1	2	3	4	5
ЛП1, мм	34,5 (30,0;36,0)	39,0 (36,0;43,0)	43,0 (38,0;47,5)	$P_{1-3} < 0,001$ $P_{2-3} = 0,041$
ЛП2, мм	42,0 (38,0;44,0)	48,5(44,0;51,0)	52,5 (46,0;56,0)	$P_{1-3} < 0,001$ $P_{2-3} = 0,013$
КСР ЛЖ, мм	30,0 (28,0;33,0)	33,0 (29,0;38,0)	37,0 (34,0;39,5)	$P_{1-3} < 0,001$ $P_{2-3} = 0,036$
иКСР ЛЖ, мм/м^2	16,8 (15,1;18,1)	18,5 (16,7;20,3)	20,0 (18,1;22,0)	$P_{1-3} < 0,001$ $P_{2-3} = 0,040$
КДР ЛЖ, мм	44,5 (41,0;48,0)	48,0 (45,0;53,0)	52,0 (49,0;55,5)	$P_{1-3} < 0,001$
иКДР ЛЖ, мм/м^2	25,0 (22,0;27,0)	26,4 (24,4;28,7)	28,7 (26,7;30,6)	$P_{1-3} < 0,001$ $P_{2-3} = 0,030$
КСО ЛЖ, мл	35,0 (29,6;44,1)	44,1 (32,2;62,0)	58,1 (47,4;68,0)	$P_{1-3} < 0,001$ $P_{2-3} = 0,035$
иКСО ЛЖ, мл/м^2	19,6 (16,9;22,7)	23,6 (20,4;32,5)	30,6 (24,2;36,1)	$P_{1-3} < 0,001$ $P_{2-3} = 0,031$
КДО ЛЖ, мл	90,1 (74,2;107,5)	107,5 (92,4;135,3)	129,5 (112,8;150,5)	$P_{1-3} < 0,001$ $P_{2-3} = 0,008$
иКДО ЛЖ, мл/м^2	50,8 (41,0;59,1)	59,7 (47,1;69,0)	73,4 (61,5;83,9)	$P_{1-3} < 0,001$ $P_{2-3} = 0,007$

1	2	3	4	5
ТМЖП, мм	10,0 (9,0;10,0)	12,0 (10,0;14,0)	12,5 (11,0;14,0)	$P_{1-3} < 0,001$ $P_{2-3} = 0,291$
ТЗСЛЖ, мм	9,0 (9,0;10,0)	11,5 (10,0;13,0)	12,0 (10,5;14,0)	$P_{1-3} < 0,001$ $P_{2-3} = 0,200$
ММЛЖ, г	219,9 (182,7;251,8)	241,0 (210,8;323,9)	309,9 (248,3;379,2)	$P_{1-3} < 0,001$ $P_{2-3} = 0,009$
иММЛЖ г/м^2	116,2 (102,0;145,7)	138,7 (116,7;165,4)	168,1 (135,8;202,3)	$P_{1-3} < 0,001$ $P_{2-3} = 0,005$
Ао, мм	34,0 (32,0;37,0)	34,0 (34,0;36,0)	35,0 (33,0;38,0)	$P_{1-3} = 0,116$ $P_{2-3} = 0,294$
ФВ ЛЖ, %	57,7 (53,4;65,6)	58,9 (50,5;64,4)	55,2 (47,6;62,3)	$P_{1-3} = 0,047$ $P_{2-3} = 0,392$
ПП1, мм	34,0 (31,0;39,5)	32,5 (29,0;35,0)	37,0 (33,0;40,5)	$P_{1-3} = 0,035$ $P_{2-3} < 0,001$
ПП2, мм	42,0 (39,0;45,5)	41,0 (40,0;43,0)	44,5 (42,0;49,5)	$P_{1-3} = 0,002$ $P_{2-3} < 0,001$
КДР ПЖ, мм	28,0 (24,0;35,0)	25,0 (22,0;28,0)	28,0 (24,5;37,0)	$P_{1-3} = 0,755$ $P_{2-3} = 0,007$
ТПСПЖ, мм	4,5 (4,0;7,0)	3,0 (3,0;4,5)	5,0 (4,0;7,0)	$P_{1-3} = 0,693$ $P_{2-3} < 0,001$
ЛА, мм	24,0 (21,0;27,5)	18,0 (17,0;19,0)	26,0 (22,5;29,5)	$P_{1-3} = 0,236$ $P_{2-3} < 0,001$
СрДЛА, мм.рт.ст.	25,5 (21,0;30,0)	17,0 (16,0;20,0)	27,0 (22,5;36,0)	$P_{1-3} = 0,261$ $P_{2-3} < 0,001$
ОЛС, Дин* сек*см$^{-5}$	380,6 (293,7;480,8)	211,1 (177,6;271,5)	333,2 (214,9;410,9)	$P_{1-3} = 0,081$ $P_{2-3} = 0,002$
ОПСС, Дин* сек*см$^{-5}$	1836,8 (1430,1; 2155,2)	1715,7 (1288,8; 2223,7)	1562,4 (1233,1; 1753,7)	$P_{1-3} = 0,020$ $P_{2-3} = 0,168$

Выраженность процессов ремоделирования сердца была различной в изучаемых группах. В группе больных с сочетанной патологией размеры ПП были существенно выше ($p < 0,001$), по сравнению с показателями в группе больных изолированной ХОБЛ. Не обнаружено различий в параметрах КДР ПЖ, ТПСПЖ, СрДЛА, ОЛС, размера ЛА между группой больных изолированной ХОБЛ и больными ХОБЛ в сочетании со стабильной ИБС. У больных ХОБЛ в сочетании с ИБС отмечены статистически значимо более высокие показатели размеров ЛП ($p < 0,001$, $p < 0,001$ и $p = 0,041$, $p = 0,013$), КСР ЛЖ ($p < 0,001$ и $p = 0,040$) и КДР ЛЖ ($p < 0,001$ $p = 0,030$), КСО ЛЖ ($p < 0,001$ и $p = 0,031$) и КДО ЛЖ ($p < 0,001$ и $p = 0,007$), ММЛЖ ($p < 0,001$ и $p = 0,005$) чем у больных изолированной патологией (ХОБЛ и ИБС, соответственно). Не установлено статистически значимых разли-

чий в параметрах ТМЖП, ТЗСЛЖ, ФВ ЛЖ, ОПСС у больных ИБС и при ее сочетании с ХОБЛ. Вместе с тем, указанные выше показатели имели значимые различия ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p = 0,020$) у пациентов с ХОБЛ и пациентов, имеющих ХОБЛ с ИБС.

Гипертрофия миокарда правого желудочка была выявлена у 18 человек (50,0%), а дилатация правого желудочка у 13 (36,1%), страдающих ХОБЛ в сочетании с ИБС и у 19 (47,5%) и 15 (37,5%) человек, соответственно с изолированной ХОБЛ. Легочная гипертензия, верифицирована у 20 (50%) больных изолированной ХОБЛ, у 3 (10%) изолированной ИБС и у 19 (52,8%) – при сочетанной патологии (различия между группой больных изолированной ИБС и ХОБЛ с ИБС статистически значима ($\chi^2 = 11,6$, $df = 1$, $p = 0,001$)).

У больных ХОБЛ с ИБС параметры скорости раннего наполнения левого желудочка, соотношение скорости раннего наполнения левого желудочка к скорости позднего наполнения левого желудочка были существенно ниже ($p < 0,001$), а скорости позднего наполнения левого желудочка – выше ($p = 0,011$), чем у больных изолированной легочной патологией (Таблица 30). Величины скорости раннего наполнения левого желудочка и соотношения скорости раннего наполнения левого желудочка к скорости позднего наполнения в группе больных ХОБЛ с ИБС были существенно ниже ($p = 0,003$ и $p = 0,041$, соответственно), чем у больных изолированной ИБС. Средняя величина скорости раннего наполнения правого желудочка у пациентов с сочетанной патологией была значимо ниже, чем у больных изолированной ХОБЛ ($p < 0,001$). Показатели скорости раннего наполнения правого желудочка, соотношения скорости раннего наполнения правого желудочка к скорости его позднего наполнения у больных ХОБЛ с ИБС были статистически значимо ниже ($p < 0,001$), а скорости позднего наполнения правого желудочка выше ($p < 0,001$), чем у больных изолированной ИБС.

Таблица 30 – Параметры допплерэхокардиоскопии у больных ХОБЛ, ИБС и ХОБЛ с ИБС (Me (Q25;Q75))

Параметры	Больные изолированной ХОБЛ, n=40	Больные изолированной ИБС, n=30	Больные ХОБЛ с ИБС, n=36	Уровень значимости, p
	1	2	3	
Е ЛЖ, м/сек	0,68 (0,63;0,73)	0,61 (0,53;0,68)	0,56 (0,50;0,59)	$P_{1-3} < 0,001$ $P_{2-3} = 0,003$
А ЛЖ, м/сек	0,58 (0,53;0,60)	0,60 (0,50;0,63)	0,61 (0,57;0,65)	$P_{1-3} = 0,011$ $P_{2-3} = 0,233$
Е/А ЛЖ	1,19 (1,07;1,34)	1,05 (0,86;1,29)	0,97 (0,77;1,05)	$P_{1-3} < 0,001$ $P_{2-3} = 0,041$
Е ПЖ, м/сек	0,46 (0,41;0,55)	0,51 (0,48;0,55)	0,40 (0,40;0,44)	$P_{1-3} < 0,001$ $P_{2-3} < 0,001$
А ПЖ, м/сек	0,39 (0,36;0,45)	0,35 (0,33;0,36)	0,39 (0,35;0,43)	$P_{1-3} = 0,594$ $P_{2-3} < 0,001$
Е/А ПЖ	1,20 (1,00;1,43)	1,46 (1,28;1,64)	1,04 (0,93;1,25)	$P_{1-3} = 0,059$ $P_{2-3} < 0,001$

В целом диастолическая дисфункция правого желудочка была определена у 27 человек (75,0%) с сочетанием ХОБЛ с ИБС (I тип – у 18 пациентов, II – у 8 и III – у 1), против 20 (50%) с изолированной ХОБЛ (I тип определен у 10 пациентов, II – у 8 и III – у 2). Диастолическая дисфункция левого желудочка отмечена у 26 больных (72,2%) ХОБЛ с ИБС, все имели I тип, у 20 (66,8%) изолированной ИБС (у 16 – по I типу, у 3 – по II и еще у 1 – по III) и у 4 (10%) изолированной ХОБЛ (у всех по I типу). Частота регистрации диастолической дисфункции правого желудочка в группе лиц, имеющих ХОБЛ и ИБС, была статистически значимо выше, по сравнению с больными изолированной ХОБЛ (χ^2 =4,0, df = 1, p = 0,045).

У 30 больных (83,3%) ХОБЛ в сочетании с ИБС, и у 17 (56,7%) изолированной ИБС была диагностирована гипертрофия миокарда левого желудочка (разница статистически значима (p = 0,035)). Среди больных с сочетанной патологией определялись следующие варианты ремоделирования левого желудочка: нормальная геометрия в 5 случаях, концентрическое ремоделирование – в 1, концентрическая гипертрофия – в 18, эксцентрическая гипертрофия без дилатации – в 8, эксцентрическая гипертрофия с дилатацией – в 4. В группе больных изолированной ИБС зарегистрированы такие варианты ремоделирования левого желудочка

как: нормальная геометрия в 9 случаях, концентрическое ремоделирование – в 4, концентрическая гипертрофия – в 15, эксцентрическая гипертрофия без дилатации – в 2 (Рисунок 10). Между выборками больных изолированной ИБС и ХОБЛ с ИБС полученные различия в распределении типов ремоделирования левого желудочка были статистически значимыми (χ^2 = 10,4, df = 4, p = 0,035).

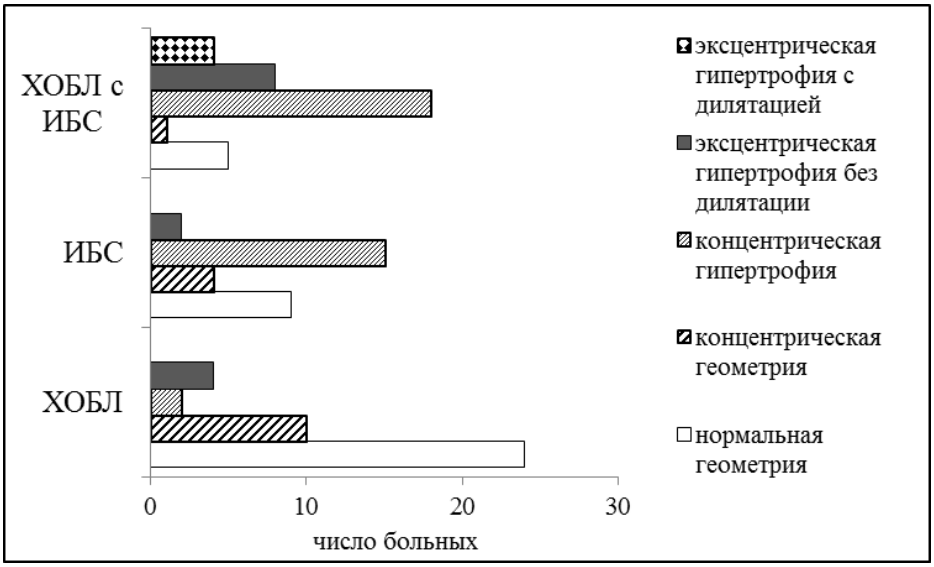


Рисунок 10 – Распределение типов ремоделирования левого желудочка у больных изолированной ХОБЛ, изолированной ИБС и ХОБЛ с ИБС

Корреляционный анализ у больных ХОБЛ в сочетании с ИБС показал наличие статистически значимых связей между уровнем ИЛ-1β в крови и величинами ТЗСЛЖ (r = 0,52, p = 0,001), ТМЖП (r = 0,43, p = 0,009), ПП (r = 0,70 и r = 0,73, p = 0,001), КДР ПЖ (r = 0,79, p < 0,001), ТПС ПЖ (r = 0,87, p < 0,001), СрДЛА (r = 0,80, p < 0,001), ОЛС (r = 0,51, p = 0,001), ММЛЖ (r = 0,61, p < 0,001), иММЛЖ (r = 0,59, p < 0,001), Е/А ЛЖ (r = -0,57, p < 0,001), ЛА (r = 0,76, p < 0,001), между уровнем ФНО-α в крови и размерами ПП (r = 0,62, p < 0,001, r = 0,48, p = 0,003), КДР ПЖ (r = 0,62, p < 0,001), ТПСПЖ (r = 0,57, p < 0,001), СрДЛА (r = 0,48, p = 0,003), иКСО ЛЖ (r = 0,36, p = 0,030), иКДО ЛЖ (r = 0,35, p = 0,038), ММЛЖ (r = 0,37, p = 0,028), иММЛЖ (r = 0,35, p = 0,038), ЛА (r = 0,57, p < 0,001), между

уровнем МДА и ТЗСЛЖ (r = 0,43, p = 0,009), размерами ПП (r = 0,59, p < 0,001, r = 0,37, p = 0,025), ТПСПЖ (r = 0,55, p = 0,001), КДР ПЖ (r = 0,54, p = 0,001), СрДЛА (r = 0,66, p < 0,001), ЛА (r = 0,68, p < 0,001), ОЛС (r = 0,52, p = 0,001), ММЛЖ (r = 0,44, p = 0,007), иММЛЖ (r = 0,44, p = 0,007), между активностью каталазы и размерами ПП (r = -0,52, p = 0,001, r = -0,43, p = 0,008), КДР ПЖ (r = -0,56, p < 0,001), ТПСПЖ (r = -0,62, p < 0,001), СрДЛА (r = -0,67, p < 0,001), ЛА (r = -0,61, p < 0,001), ОЛС (r = -0,58, p < 0,001), ТЗСЛЖ (r = -0,52, p = 0,001), ТМЖП (r = -0,40, p = 0,015), отношением Е/А левого желудочка (r = 0,46, p =0,004), ММЛЖ (r = -0,48, p = 0,003), иММЛЖ (r = -0,46, p = 0,005).

У пациентов ХОБЛ с ИБС установлено наличие значимых корреляционных связей между показателями $ОФВ_1$ и размерами ПП (r = -0,57, p < 0,001 и r = -0,49, p = 0,002), ТПСПЖ (r = -0,56, p < 0,001), КДР ПЖ (r = -0,50, p = 0,002), СрДЛА (r = -0,75, p < 0,001), ТЗСЛЖ (r = -0,45, p = 0,006), ТМЖП (r = -0,46, p = 0,005), иММЛЖ (r = -0,50, p = 0,002), ОЛС (r = -0,57, p < 0,001), ЛА (r = -0,74, p < 0,001). Также выявлены статистически значимые корреляционные связи в этой группе больных между показателем SaO_2 и размерами ПП (r = -0,48, p = 0,003 и r = -0,39, p = 0,020), ТПСПЖ (r = -0,39, p = 0,020), КДР ПЖ (r = -0,54, p = 0,001), СрДЛА (r = -0,36, p = 0,033), ЛА (r = -0,42, p = 0,010), ОЛС (r = -0,40, p = 0,016), иКСО ЛЖ (r = -0,62, p = 0,006), отношением Е/А ЛЖ (r = 0,34, p = 0,043), ФВ ЛЖ (r = 0,42, p = 0,011).

У больных изолированной ИБС проведенный корреляционный анализ показал наличие статистически значимых связей между уровнем ИЛ-1β в крови и показателями размеров ЛП (r = 0,60, p < 0,001, r = 0,61, p < 0,001), иКСР ЛЖ (r = 0,50, p = 0,005), иКСО ЛЖ (r = 0,65, p < 0,001), иКДО (r = 0,38, p = 0,041), ФВ ЛЖ (r = -0,59, p = 0,001), размеров ПП (r = 0,46, p = 0,011, r = 0,41, p = 0,024), СрДЛА (r = 0,84, p < 0,001), ЛА (r = 0,56, p = 0,001), ООЛ (r = 0,44, p = 0,016), между уровнем ФНО-α в крови и показателями ФВ ЛЖ (r = -0,45, p = 0,013), ОЛС (r = 0,43, p = 0,017), А ЛЖ (r = -0,39, p = 0,035). У больных ИБС выявлена статистически значимая корреляционная связь между уровнями ФНО-α в сыворотке крови и триглицеридами (r = 0,49, p = 0,006).

5.3.2. Нарушения ритма сердца и параметры вариабельности ритма сердца по данным суточного мониторирования ЭКГ

Анализ данных мониторирования ЭКГ в течение суток свидетельствовал о наличии определенных различий в количестве и характере зарегистрированных нарушений ритма у обследованных больных ХОБЛ (Таблица 31).

Таблица 31 – Характеристика аритмий по данным суточного мониторирования ЭКГ у обследованных больных

Показатель	Больные изолированной ХОБЛ, n=40	Больные изолированной ИБС, n=30	Больные с сочетание ХОБЛ с ИБС, n=36	Уровень значимости, p
	1	2	3	
Среднее количество наджелудочковых экстрасистол за сутки (Me (Q25;Q75))	48,5 (26,0;93,5)	27,0 (9,0;84,0)	126,0 (38,5;255,0)	P_{1-2} = 0,059 P_{1-3} = 0,019 P_{2-3} = 0,005
Среднее количество желудочковых экстрасистол за сутки (Me (Q25;Q75))	1,5 (0;16,0)	33,0 (9,0;159,0)	77,0 (20,5;172,0)	P_{1-2} < 0,001 P_{1-3} < 0,001 P_{2-3} = 0,228
Частота наджелудочковой экстрасистолии, абс./% Редкая Частая Групповая	39 (97,5%) 34 (87,2%) 5 (12,8%) 10 (25,6%)	27(90,0%) 21 (77,8%) 6 (22,2%) 7 (25,9%)	31 (86,1%) 15 (48,4%) 16 (51,6%) 17 (54,8%)	P_{1-2} = 0,207 P_{1-3} = 0,078 P_{2-3} = 0,463 P_{1-2} = 0,502 P_{1-3} = 0,001 P_{2-3} = 0,042 P_{1-2} = 0,795 P_{1-3} = 0,025 P_{2-3} = 0,049
Частота желудочковой экстрасистолии, абс./%	21 (52,5%)	30 (100%)	34 (94,4%)	P_{1-2} < 0,001 P_{1-3} < 0,001 P_{2-3} = 0,294
Градации желудочковой экстрасистолии, абс./% редкая частая полиморфные парные и групповые	19 (90,5) 2 (9,5%) 0 0	19 (63,3%) 11 (36,7%) 5 (16,7%) 6 (20,0%)	22 (64,7%) 12 (35,3%) 4 (11,8%) 6 (17,7%)	P_{1-2} = 0,028 P_{1-3} = 0,031 P_{2-3} = 0,883 P_{2-3} = 0,418 P_{2-3} = 0,530
Наджелудочковая тахикардия, абс./%	2 (5,0%)	2 (6,7%)	3 (8,3%)	P_{1-2} = 0,577 P_{1-3} = 0,449 P_{2-3} = 0,587
Фибрилляция предсердий, абс./%	0	3 (10,0%)	11 (30,6%)	P_{2-3} = 0,039
Желудочковая тахикардия, абс./%	0	1 (3,3%)	0	

Высокая частота регистрации наджелудочковой экстрасистолии отмечена во всех трех группах (97,5%, 90%, 86,1%). Среднее количество наджелудочковых экстрасистол у больных с сочетанной патологией в виде ХОБЛ и ИБС за сутки было существенно выше, по сравнению с пациентами из групп изолированной ИБС и ХОБЛ ($p = 0,005$, $p = 0,019$), а среднее количество желудочковых экстрасистол за сутки ($p < 0,001$) выше, чем у лиц с изолированной ХОБЛ. В группе лиц с сочетанной патологией по сравнению с группами изолированной ХОБЛ и ИБС ($p = 0,001$, $p = 0,025$ и $p = 0,042$, $p = 0,049$) статистически значимо чаще фиксировалась частая и групповая наджелудочковая экстрасистолия. Между группой больных изолированной ИБС и, имеющей ХОБЛ в сочетании с ИБС, не выявлено существенных различий в среднем количестве желудочковых экстрасистол за сутки и характере желудочковой экстрасистолии. По сравнению с больными изолированной ИБС эпизоды фибрилляции предсердий статистически значимо чаще регистрировались у больных ХОБЛ с ИБС ($p = 0,039$).

Результаты корреляционного анализа указывали на наличии статистически значимой ($p < 0,05$) положительной связи между количеством суправентрикулярных экстрасистол в сутки и показателями SaO_2 ($R = -0,38$), КДР ПЖ ($R = 0,40$), уровнем в крови ИЛ-1β ($R = 0,34$), а также между количеством желудочковых экстрасистол и такими показателями, как $ОФВ_1$ ($R = -0,50$), СрДЛА ($R = 0,60$), КДР ПЖ ($R = 0,42$), ТПС ПЖ ($R = 0,50$), иММЛЖ ($R = 0,45$), содержание в сыворотке крови ИЛ-1β ($r= 0,60$), ФНО-α ($R = 0,54$), МДА ($R = 0,51$), активности каталазы крови ($R = -0,61$) у больных ХОБЛ в сочетании с ИБС.

У пациентов при сочетании ХОБЛ и ИБС в ходе исследования было выявлено статистически значимое снижение целого ряда показателей ВРС (SDNNi, rMSSD и pNN50%) по сравнению с больными ХОБЛ ($p = 0,041$, $p = 0,002$, $p = 0,007$), и с больными ИБС ($p = 0,030$, $p = 0,035$, $p = 0,026$) (Таблица 32).

Таблица 32 – Параметры вариабельности ритма сердца по данным суточного мониторирования ЭКГ у обследованных больных (Me (Q25;Q75))

Признак	Больные изолированной ХОБЛ, n=40	Больные изолированной ИБС, n=30	Больные с сочетанием ХОБЛ с ИБС, n=36	Уровень значимости
	1	2	3	
SDNNi, ус. ед.	52,0 (38,0;69,0)	45,0 (39,0;52,0)	39,0 (34,0;45,5)	P_{1-2} = 0,041 P_{1-3} < 0,001 P_{2-3} = 0,030
rMSSD, мс	34,0 (26,0;45,5)	19,0 (17,0;30,0)	17,0 (12,5;22,5)	P_{1-2} = 0,002 P_{1-3} < 0,001 P_{2-3} = 0,035
pN50%	10,5 (4,0;23,0)	4,5 (2,0;9,0)	2,0 (1,0;4,5)	P_{1-2} = 0,007 P_{1-3} < 0,001 P_{2-3} = 0,026
LFn, %	73,0 (62,5;79,0)	76,5 (65,0;80,0)	76,0 (68,5;79,0)	P_{1-2} = 0,244 P_{1-3} = 0,112 P_{2-3} = 0,948
HFn, %	27,0 (19,0;34,5)	21,5 (18,0;33,0)	22,0 (19,0;29,5)	P_{1-2} = 0,195 P_{1-3} = 0,079 P_{2-3} = 0,948

Полученные факты, свидетельствует об уменьшении парасимпатического компонента регуляции ритма и относительном повышении симпатических влияний, что может явиться причиной электрической нестабильности миокарда.

В группе больных ХОБЛ с ИБС имели место статистически значимые ($p < 0,05$) корреляционные связи между показателями LFn, HFn и ТЗСЛЖ (R = 0,34, R = -0,34, соответственно), иММЛЖ (r = 0,27, r = -0,27, соответственно), между SDNNi, rMMSD, pNN50% и уровнями ФНО-α в крови (R = -0,25, R = -0,32, R = -0,35, соответственно), холестерина (R = -0,45, R = -0,47, R = -0,41, соответственно), МДА (R = -0,40, R = -0,34, R = -0,45, соответственно), между pNN50% и показателем $ОФВ_1$ (R = 0,29), между rMMSD и величиной иММЛЖ (R = -0,27).

По данным суточного мониторирования ЭКГ у больных с коморбидной патологией отмечена статистически значимая большая величина средней продолжительность депрессии сегмента ST и смещения сегмента ST ниже изолинии по сравнению с больными изолированной ИБС (p = 0,046 и p = 0,037). При коморбидной патологии также статистически значимо чаще регистрировались эпизоды

безболевой ишемии миокарда по сравнению с больными изолированной ИБС (p = 0,048) (Таблица 33).

Таблица 33 – Характеристика изменений сегмента ST по данным суточного мониторирования ЭКГ у обследованных больных

Признак	Больные изолированной ИБС, n=30	Больные с сочетанием ХОБЛ с ИБС, n=36	Уровень значимости, p
Частота эпизодов депрессии сегмента ST (Me (Q25;Q75))	2,0 (2,0;3,0)	3,0 (2,0;3,0)	0,778
Количество эпизодов безболевой ишемии миокарда, абс. число больных/%	3 (10,0%)	13 (36,1%)	0,048
Средняя продолжительность эпизодов депрессии сегмента ST, мин (Me (Q25;Q75))	7,5 (6,0;12,0)	11,5 (8,0;18,0)	0,046
Средняя величина смещение сегмента ST ниже изолинии, мм. (Me (Q25;Q75))	2,0 (2,0;3,0)	3,0 (2,5;3,0)	0,037

В группе больных ХОБЛ с ИБС установлено наличие статистически значимой корреляционной связи между величиной депрессии сегмента ST и уровнем МДА в крови (r = 0,38, p = 0,021), активностью каталазы (r = -0,41, p = 0,012), значениями SDNNi (r = -0,37, p = 0,025), ФВ ЛЖ (r = 0,36, p = 0,020).

5.3.3. Микроциркуляторные нарушения по данным лазерной допплеровской флоуметрии

Полученные при проведении ЛДФ данные у больных ХОБЛ в сочетании с ИБС, изолированной ХОБЛ и ИБС представлены в сравнении в Таблице 34.

Таблица 34 – Основные параметры микроциркуляции по данным ЛДФ у больных ХОБЛ с ИБС, изолированной ХОБЛ и изолированной ИБС (Me (Q25;Q75))

Показатель	Больные изолированной ХОБЛ, n=40	Больные изолированной ИБС, n=30	Больные ХОБЛ с ИБС, n=36	Уровень значимости, p
	1	2	3	
ПМ, пФ. ед.	5,09 (4,19;7,37)	4,49 (4,20;5,30)	4,38 (4,02;4,58)	P_{1-2} = 0,238 P_{1-3} = 0,013 P_{2-3} = 0,162
СКО, пФ. ед.	0,39 (0,32;0,62)	0,37 (0,32;0,40)	0,35 (0,32;0,38)	P_{1-2} = 0,270 P_{1-3} = 0,019 P_{2-3} = 0,143
Kv, пф. ед.	7,66 (5,65;9,83)	7,80 (6,25;9,64)	7,59 (6,81;8,66)	P_{1-2} = 0,704 P_{1-3} = 0,864 P_{2-3} = 0,661
ALF, пФ. ед.	0,52 (0,45;0,93)	0,60 (0,52;0,82)	0,37 (0,34;0,40)	P_{1-2} = 0,336 P_{1-3} < 0,001 P_{2-3} < 0,001
ACF, пФ, ед.	0,46 (0,31;0,49)	0,44 (0,41;0,47)	0,54 (0,51;0,56)	P_{1-2} = 0,301 P_{1-3} < 0,001 P_{2-3} < 0,001
РКК,%	189,6 (174,3;209,8)	192,7 (177,4;212,4)	179,2 (171,1;198,8)	P_{1-2} = 0,476 P_{1-3} = 0,405 P_{2-3} = 0,207

Отмечено статистически значимое снижение ПМ (p = 0,013), величин СКО (p = 0,019) ALF (p < 0,001) и увеличение ACF (p < 0,001) у больных ХОБЛ с ИБС по сравнению с больными изолированной ХОБЛ. При сравнении показателей ЛДФ-граммы между больными ХОБЛ с ИБС и изолированной ИБС выявлены статистически значимые различия в показателях ALF и ACF (p < 0,001). На Рисунке 11 показано распределение гемодинамических типов микроциркуляции у больных ХОБЛ с ИБС в сопоставлении с больными изолированной ХОБЛ и ИБС. Различия в распределении гемодинамических типов микроциркуляции у указанных групп больных были статистически значимые (χ^2= 21,5, df = 8, p = 0,006). Выявлены существенные различия по частоте встречаемости отдельных гемодинамических вариантов микроциркуляции между больными ХОБЛ в сочетании с ИБС и больными изолированной ХОБЛ (χ^2 = 19,2, df = 4, p = 0,001) и изолированной ИБС (χ^2 = 11,2, df = 4, p = 0,024).

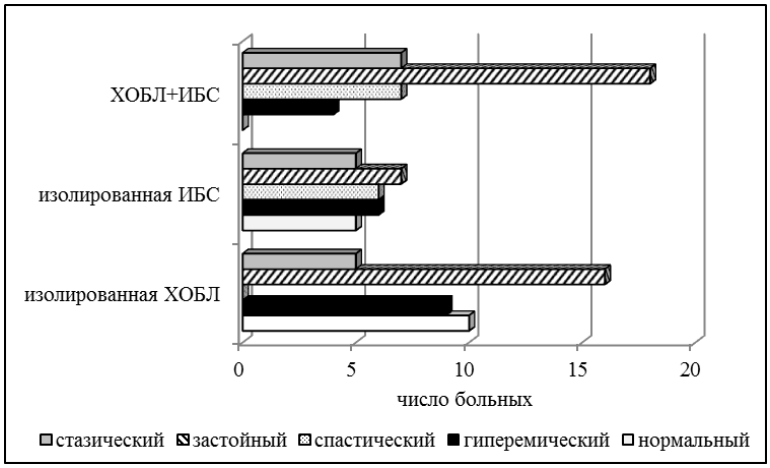


Рисунок 11 – Распределение гемодинамических типов микроциркуляции у больных ХОБЛ с ИБС, изолированной ХОБЛ и изолированной ИБС

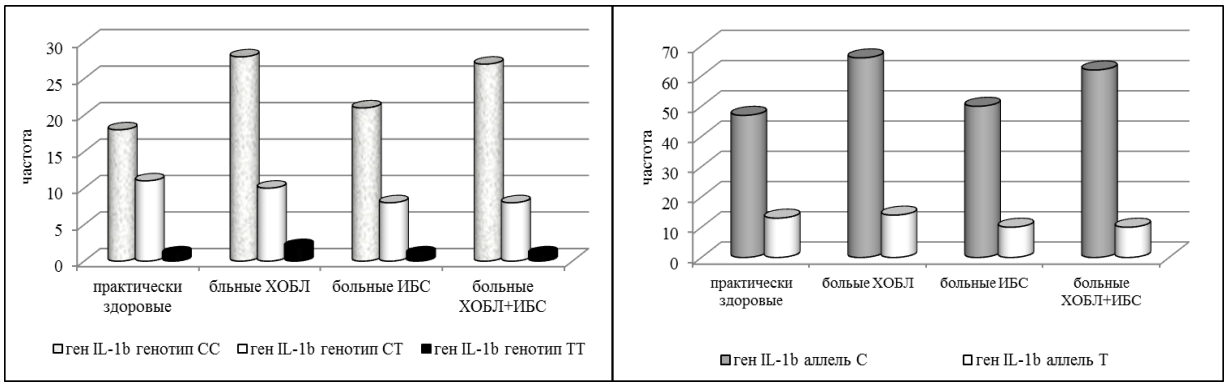
Проведенный корреляционный анализ у больных ХОБЛ в сочетании с ИБС выявил наличие статистически значимых корреляционных связей между ПМ и величинами ТПС ПЖ ($r = -0,38$, $p = 0,021$), СрДЛА ($r = -0,33$, $p = 0,047$), ОЛС ($r = -0,37$, $p = 0,027$), ФВ ЛЖ ($r = 0,33$, $p = 0,047$), Е/А ЛЖ ($r = 0,37$, $p = 0,027$), а также между показателем ALF и уровнем ИЛ-1β в крови ($r = -0,41$, $p = 0,014$).

5.4. Исследование полиморфных маркеров ряда генов у больных хронической обструктивной болезнью легких при сочетании с ишемической болезнью сердца

5.4.1. Полиморфизм генов IL-1β, TNF-α, каталазы, ACE, AGT2R1, APOE у больных хронической обструктивной болезнью легких при сочетании с ишемической болезнью сердца

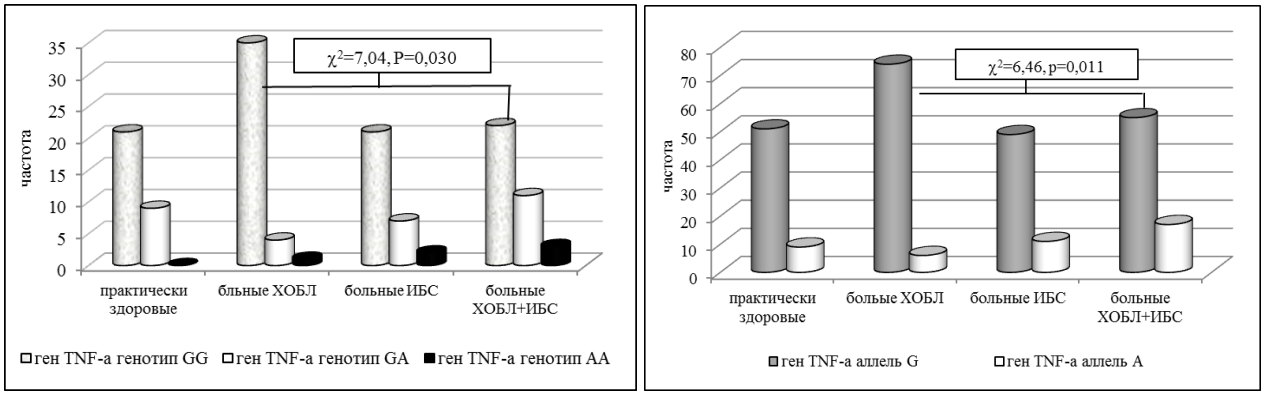
На Рисунках 12, 13, 14, 15, 16, 17 представлены данные изучения частоты встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма шести генов модификаторов,

системы провоспалительных цитокинов, антиоксидантной, ренинангиотензиновой, липидного обмена у практически здоровых лиц, больных изолированной ХОБЛ и ИБС и имеющих сочетание ХОБЛ и ИБС.



А В

Рисунок 12 – Частота распределения генотипов (А) и аллелей (В) по полиморфизму C3953T гена IL-1β у практически здоровых лиц, больных изолированной ХОБЛ, изолированной ИБС и с сочетанной патологией ХОБЛ с ИБС



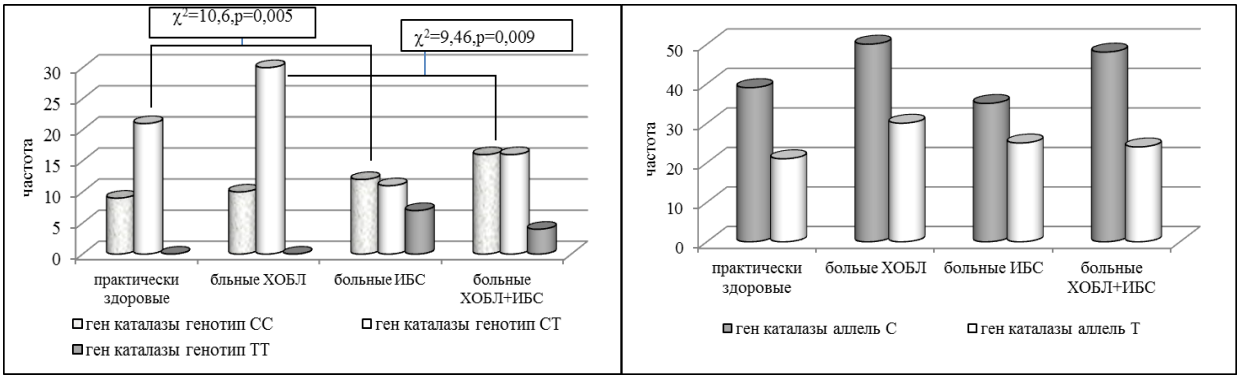
А В

Рисунок 13 – Частота распределения генотипов (А) и аллелей (В) по полиморфизму G-308A гена TNF-α у практически здоровых лиц, больных изолированной ХОБЛ, изолированной ИБС и при наличии сочетанной патологии ХОБЛ с ИБС

Отсутствовали различия в распределении генотипов и аллелей по полиморфизму C3953T гена IL-1β у обследованных лиц (Рисунок 12). Установлены суще-

ственные различия в распределении генотипов и аллелей (χ^2 = 7,04, p = 0,030 и χ^2 = 6,46, p = 0,011, соответственно) по полиморфизму G-308A гена TNF-α между группой больных изолированной ХОБЛ и, имевших ХОБЛ в сочетании с ИБС (Рисунок 13). OR вероятности формирования ИБС у больных ХОБЛ для аллеля А по полиморфизму G-308A гена TNF-α составил 1,73, ДИ 1,27:2,38, а генотип GG и аллель G выступали в качестве протективного фактора (OR = 0,51, ДИ 0,34:0,79 и OR = 0,58, ДИ 0,42:0,79).

Отмечены существенные различия в распределении частот генотипов и аллелей по полиморфизму C-262T гена каталазы между группой практически здоровых лиц и больными изолированной ИБС (χ^2 = 10,6, p = 0,005) и с сочетанной патологией (χ^2 = 6,1, p = 0,046) (Рисунок 14). Распределение генотипов по полиморфизму C-262T гена каталазы в группах больных изолированной ХОБЛ и больных с коморбидной патологией существенно различалось (χ^2 = 9,46, p = 0,009). Носительство генотипа CT у жителей Астраханской области выступает в качестве протективного фактора в отношении формирования ИБС (OR = 0,51, ДИ 0,29:0,87). Жители Астраханской области и больные ХОБЛ носители генотипа CT также имели меньшие шансов формирования сочетанной патологии в виде ХОБЛ и ИБС (OR = 0,52, ДИ 0,33:0,83 и OR = 0,27, ДИ 0,33:0,82, соответственно).



А В

Рисунок 14 – Частота распределения генотипов (А) и аллелей (В) по полиморфизму C-262T гена каталазы у практически здоровых лиц, больных изолированной ХОБЛ, изолированной ИБС и ХОБЛ с ИБС

Выполненное исследование показало наличие трех аллельных вариантов (e2, e3, e4) и 5 генотипов (e2/e3, e2/e4, e3/e3, e3/e4 и e4/e4) исследуемого локуса гена APO-E у обследованных лиц. Не были выявлены лица с генотипом e2/e2. Установлены существенные различия в распределении частот генотипов по полиморфизму (e2/e3/e4) гена APO-E между группами практически здоровых лиц и больными, имеющими как изолированную ИБС, так сочетание ХОБЛ с ИБС (χ^2 = 9,69, p = 0,046 и χ^2 = 16,9, p = 0,002, соответственно) (Рисунок 15). Также существенно различалось распределение частот генотипов по полиморфизму (e2/e3/e4) гена APO-E между больными изолированной ХОБЛ и с ассоциированной патологией (χ^2 = 17,8, p =0,001, соответственно).

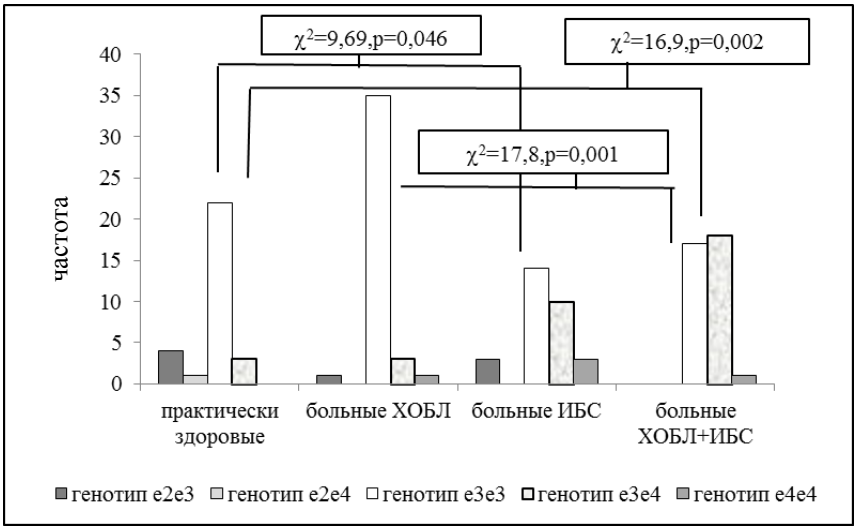
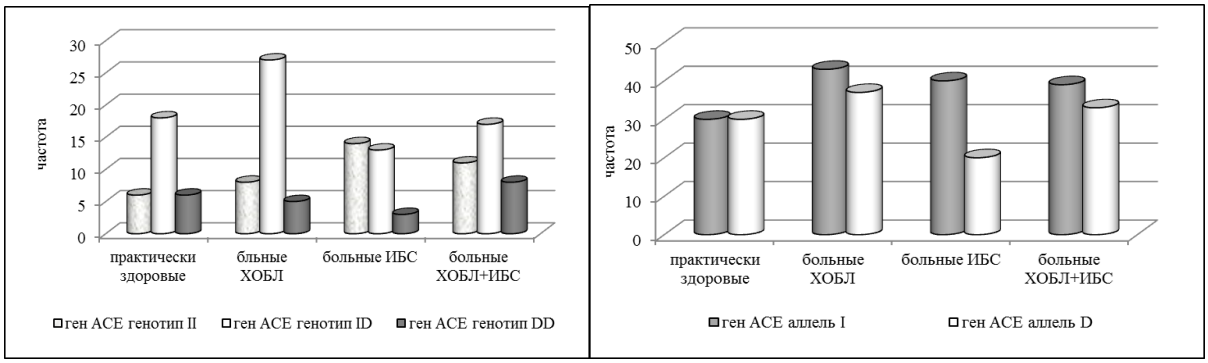


Рисунок 15 – Частота распределения генотипов по полиморфизму e2e3e4 гена APO-E у практически здоровых лиц, больных изолированной ХОБЛ, изолированной ИБС и ХОБЛ с ИБС

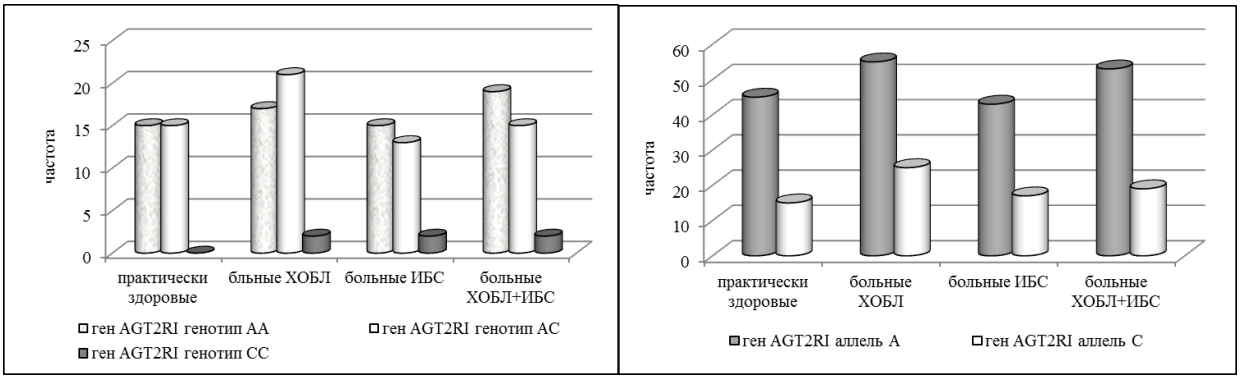
У жителей Астраханской области, носителей аллеля e4, OR вероятности формирования ИБС составил 1,8, ДИ 1,33:2,48, а коморбидной патологии – 1,7, ДИ 1,33:2,36. У больных ХОБЛ, носителей генотипа e3/e4 и аллеля e4, OR вероятности формирования ИБС составил 2,6, ДИ 1,73:3,98 и 2,00, ДИ 1,47:2,60, соответственно.

Не выявлено существенных различий в соотношении частот генотипов и аллелей по полиморфизмам I/D гена ACE и A1166C гена AGT2R1 среди обследованных групп лиц (Рисунки 16 и 17).



А В

Рисунок 16 – Частота распределения генотипов (А) и аллелей (В) по полиморфизму I/D гена ACE у практически здоровых лиц, больных изолированной ХОБЛ, изолированной ИБС и при наличии сочетанной патологии ХОБЛ с ИБС



А В

Рисунок 17 – Частота распределения генотипов (А) и аллелей (В) по полиморфизму A1166C гена AGT2RI у практически здоровых лиц, больных изолированной ХОБЛ, изолированной ИБС и при наличии сочетанной патологии ХОБЛ с ИБС

5.4.2. Анализ ассоциации полиморфных вариантов генов IL-1β, TNF-α, каталазы, ACE, AGT2R1 у больных хронической обструктивной болезнью легких при сочетании с ишемической болезнью сердца с показателями цитокинового статуса, состояния системы «перекисное окисление липидов – антиоксиданты» и липидного спектра крови

Изучение уровня провоспалительных цитокинов, показателей, отражающих состояние системы оксиданты – антиоксиданты, у больных ХОБЛ в сочетании с ИБС в зависимости от полиморфизма изучаемых генов показало, что у носителей генотипов CT+TT по полиморфизму C3953T гена IL-1β имеется статистически значимо (p = 0,008) более высокий уровень ИЛ-1β в сыворотке крови по сравнению с носителями генотипа CC (Таблица 35). У больных ХОБЛ в сочетании с ИБС носителей генотипа DD по полиморфизму I/D гена ACE по сравнению с носителями генотипа II и у носителей генотипа AA по полиморфизму A1166C гена AGT2R1 по сравнению с носителями генотипов AC+CC уровень ИЛ-1β в сыворотке крови был существенно выше (p = 0,008, p = 0,002, соответственно).

У больных ХОБЛ с ИБС, имеющих генотип GG по полиморфизму G-308A гена TNF-α, определялся более низкий уровень ФНО-α в крови, чем у имевших генотипы GA и AA (различия статистически значимы, p = 0,048 и p = 0,038, соответственно). Между носителями генотипов GA и AA по полиморфизму G-308A гена TNF-α не установлено различий в уровне ФНО-α в крови. Отмечен статистически значимо (p = 0,015) более высокий уровень ФНО-α в крови у носителей генотипа AA по полиморфизму A1166C гена AGT2R1, чем у носителей генотипов AC+CC.

Таблица 35 – Уровни провоспалительных цитокинов, малонового диальдегида, активности каталазы у больных ХОБЛ с ИБС в зависимости от полиморфизма генов (Me (Q25;Q75))

Показатель		ИЛ-1β, пг/мл	ФНО-α, пг/мл	МДА, мкмоль/л	Каталаза, мКат/л
Ген	Генотип				
IL-1β (C3953T)	CC (n=27)	72,4 (60,2;151,2)*	21,7 (7,4;59,5)	4,2 (2,5;5,0)	19,2 (17,2;20,6)
	CT+TT (n=9)	158,4 (125,1;179,4)	46,7 (30,3;57,4)	4,8 (4,5;5,1)	16,9 (16,1;18,0)
TNF-α (G-308A)	GG (n=22)	111,5 (67,2;158,4)	27,5 (11,6;40,2)	4,4 (2,5;4,9)	18,7 (16,9;20,3)
	GA (n=11)	132,1 (43,1;182,3)	50,1 (7,4;82,1)	4,7 (3,2;5,1)	17,2 (16,2;19,2)
	AA (n=3)	73,1 (69,7;180,5)	72,4 (10,7;95,4)	3,9 (1,3;5,2)	21,5 (16,1;22,8)
Каталазы (C-262T)	CC (n=16)	97,2 (63,7;169,3)	38,5 (13,3;71,9)	4,8 (3,7;5,2)	16,8 (15,9;19,5)
	CT (n=16)	91,9 (65,8;154,8)	31,9 (13,1;48,3)	4,4 (2,3;4,8)	19,5 (17,2;21,1)
	TT (n=4)	147,6 (98,2;183,1)	15,0 (5,2;50,9)	3,2 (2,4;3,9)	18,5 (17,5;19,7)
ACE (I/D)	II (n=11)	68,4 (42,4;115,3)*	24,8 (7,4;40,2)	3,2 (2,5;4,9)	19,8 (16,9;21,5)
	ID (n=17)	82,1 (70,1;170,1)	30,1 (10,7;50,1)	4,5 (3,9;4,8)	18,3 (17,2;20,1)
	DD (n=8)	161,9, 117,9;173,2	53,6, 26,0;65,4	4,9, 4,4;5,9	16,4, 15,2;18,7
AGT2R1 (A1166C)	AA (n=19)	158,4 (82,1;174,5)*	46,7 (30,1;72,4)*	4,8 (4,3;5,2)*	17,0(16,1;18,4)*
	AC+CC (n=17)	70,1 (46,5;110,6)	11,6 (0;30,2)	3,9 (2,5;4,5)	19,8 (18,3;20,6)

* $p < 0,05$ (между группами по полиморфизму одного гена)

У больных ХОБЛ с ИБС активность каталазы в крови была существенно ($p = 0,021$) выше у носителей генотипа CT по полиморфизму C-262T гена каталазы, чем у носителей генотипа CC. Средний показатель значения МДА в крови был статистически значимо выше ($p = 0,036$) у носителей генотипа CC по сравнению с лицами, имеющими генотип TT по полиморфизму C-262T гена каталазы. При сравнении установлен статистически значимо более высокий уровень МДА и более низкая активность каталазы в крови у носителей генотипа DD по полиморфизму I/D гена ACE, чем у носителей генотипа II ($p = 0,030$ и $p = 0,037$, соответственно) и у носителей генотипа AA по полиморфизму A1166C гена AGT2R1, чем у носителей генотипа AC+CC ($p = 0,019$ и $p = 0,007$, соответственно).

Анализ показателей липидного спектра крови у больных ХОБЛ с ИБС в зависимости от полиморфизма изученных генов (Таблица 36) показал статистически значимо более высокий уровень общего ХС и ХС ЛПНП у носителей генотипа GA по полиморфизму G-308A гена TNF-α в сравнении с носителями генотипа GG (p = 0,012 и p = 0,040, соответственно), у носителей генотипа CC по полиморфизму C-262T гена каталаза в сравнении с носителями генотипа CT (p = 0,009 и p = 0,025, соответственно), у носителей генотипа e3/e4 по полиморфизму e2/e3/e4 гена APO-E в сравнении с носителями генотипа e3/e3 (p = 0,013 и p = 0,023, соответственно).

Таблица 36 – Показатели липидного спектра крови в зависимости от полиморфизма генов у больных ХОБЛ с ИБС (Me (Q25;Q75))

Показатель		Общий ХС, ммоль/л	Триглицериды, моль/л	ХС ЛПНП, ммоль/л	ХС ЛПВП, ммоль/л
Ген	Генотип				
IL-1β (C3953T)	CC (n=27)	5,5 (4,9;6,2)	1,12 (0,88;1,45)	3,95 (3,20;4,58)	0,99 (0,84;1,45)
	CT+TT (n=9)	5,8 (4,9;6,5)	1,25 (0,98;1,45)	4,28 (3,44;4,63)	1,10 (0,97;1,12)
TNF-α (G-308 A)	GG (n=22)	5,2 (4,8;6,0)*	1,08 (0,88;1,44)	3,65 (3,00;4,33)	1,08 (0,92;1,33)
	GA (n=11)	6,2 (5,5;6,8)	1,37 (1,04;1,53)	4,5 (3,95;4,89)	0,93 (0,84;1,56)
	AA (n=3)	5,7 (4,8;7,1)	1,16 (0,74;1,45)	3,99 (3,11;5,63)	1,1 (0,99;1,11)
Каталазы (C-262T)	CC (n=16)	6,2 (5,2;6,8)*	1,07 (0,88;1,41)	4,32 (3,65;5,01)	1,11 (0,89;1,50)
	CT (n=16)	5,3 (4,8;5,9)	1,16 (1,01;1,50)	3,68 (2,92;4,33)	0,98 (0,85;1,28)
	TT (n=4)	5,4 (4,8;6,3)	1,07 (0,64;1,49)	3,87 (3,19;4,57)	1,16 (0,98;1,27
ACE (I/D)	II (n=11)	5,9 (5,1;6,2)	1,37 (0,88;1,55)	3,99 (3,59;4,37)	1,04 (0,93;1,12)
	ID (n=17)	5,5 (5,0;6,5)	1,25 (0,90;1,45)	3,92 (3,2;4,63)	1,1 (0,84;1,44)
	DD (n=8)	5,3 (4,5;6,4)	0,99 (0,90;1,09)	3,85 (2,86;4,73)	1,05 (0,90;1,41)
AGT2R1 (A1166C)	AA (n=19)	5,9 (4,9;6,7)	1,13 (0,88;1,45)	3,96 (3,20;4,89)	1,10 (0,86;1,45)
	AC+CC (n=17)	5,5 (5,1;6,1)	1,16 (0,90;1,45)	3,99 (3,48;4,33)	0,99 (0,84;1,12)
APO-E (e2/e3/e4)	e3/e3 (n=17)	5,1(4,8;5,8)*	1,16 (1,04;1,45)	3,48(2,90;1,08)*	0,98 (0,86;1,11)
	e3/e4 (n=18)	6,1 (5,2;6,7)	1,04 (0,84;1,44)	4,32 (3,63;4,87)	1,12 (0,93;1,45)
	e4/e4 (n=1)	6,4	1,00	5,12	0,82

* p < 0,05 (между группами по полиморфизму одного гена)

В ходе исследования был проведен анализ зависимости между уровнем провоспалительных цитокинов, МДА, активности каталазы, показателями липидного спектра крови и изучаемыми полиморфизмами генов у больных изолированной ИБС (Таблицы 37, 38).

Таблица 37 – Уровни провоспалительных цитокинов, малонового диальдегида, активности каталазы у больных с изолированной ИБС в зависимости от характера полиморфизма генов (Me (Q25;Q75))

Показатель		ИЛ-1β, пг/мл	ФНО-α, пг/мл	МДА, мкмоль/л	Каталаза, мКат/л
Ген	Генотип				
IL-1β (C3953T)	CC (n=21)	35,7 (30,3;42,4)*	8,2 (6,5;27,6)	2,5 (2,1;3,6)	20,9 (19,5;21,9)
	CT+TT (n=9)	109,7 (102,5;115,6)	15,7 (8,1;28,6)	3,6 (2,5;4,0)	19,3 (17,9;20,9)
TNF-α (G-308A)	GG (n=21)	39,0 (30,8;70,4)	7,6 (0;9,5)*	2,5 (2,1;3,6)	20,4 (18,8;21,5)
	GA+AA (n=9)	47,5 (41,2;108,9)	36,4 (28,6;48,7)	2,5 (2,3;4,0)	20,1 (19,5;21,5)
Каталазы (C-262T)	CC (n=12)	51,0 (40,4;105,7)	8,9 (6,4;19,9)	3,9 (3,6;4,2)*	18,3(17,5;19,3)*
	CT (n=11)	41,2 (24,2;115,2)	8,2 (0;47,4)	2,4 (2,0;2,5)	21,2 (20,9;21,9)
	TT (n=7)	32,5 (28,2;48,9)	18,8 (6,8;33,2)	2,1 (1,8;2,5)	22,0 (20,1;22,4)
ACE (I/D)	II (n=13)	41,3 (30,9;108,9)	15,7 (6,5;36,4)	2,9 (2,5;3,8)	19,6 (19,3;22,0)
	ID (n=14)	45,0 (38,3;52,7)	8,7 (6,8;22,9)	2,5 (2,2;4,)1	19,9(18,1;21,1)
	DD (n=3)	35,7 (20,8;98,4)	8,2 (0;11,1)	2,0 (1,7;2,9)	21,9(21,5;22,1)
AGT2R1 (A1166C)	AA (n=15)	42,4 (30,8;98,4)	7,6 (0;15,7)	2,5 (2,0;3,8)	20,9 (18,4;22,0)
	AC+CC (n=15)	41,2 (30,9;108,9)	18,8 (7,8;36,4)	2,9 (2,4;4,0)	20,1 (19,3;21,2)

* $p < 0,05$ (между группами по полиморфизму одного гена)

Таблица 38 – Показатели липидного спектра крови у больных изолированной ИБС в зависимости от полиморфизма генов (Me (Q25;Q75))

Показатель		Общий ХС, ммоль/л	Триглицериды, моль/л	ХС ЛПНП, ммоль/л	ХС ЛПВП, ммоль/л
Ген	Генотип				
IL-1β (C3953T)	CC (n=21)	4,8 (4,6;6,1)	1,12 (0,84;1,74)	3,10 (2,50;3,70)	1,28 (1,11;1,54)
	CT+TT (n=9)	4,4 (4,3;4,8)	0,96 (0,73;1,29)	2,52 (2,26;2,83)	1,27 (1,10;1,46)
TNF-α (G-308A)	GG (n=21)	4,7 (4,4;5,4)	0,95 (0,83;1,29)	3,01 (2,50;3,30)	1,28 (1,12;1,50)
	GA+AA (n=9)	4,7 (4,6;6,1)	1,45 (1,26;1,74)	2,72 (2,09;4,06)	1,27 (1,04;1,71)
Каталазы (C-262T)	CC (n=12)	4,8 (4,2;5,7)	1,06 (0,94;1,42)	3,10 (2,50;3,77)	1,19 (1,07;1,43)
	CT (n=11)	4,5 (3,8;4,8)	0,84 (0,73;1,45)	2,26 (1,80;3,15)	1,28 (0,90;1,63)
	TT (n=7)	5,4 (4,7;6,7)*	1,42 (0,86;1,96)	3,30(2,81;4,06)	1,30 (1,20;1,59)
ACE (I/D)	II (n=13)	4,5 (4,3;5,8)	1,26 (0,92;1,81)	2,55 (2,49;3,70)	1,11 (0,84;1,41)
	ID (n=14)	4,8 (4,6;5,5)	0,97 (0,83;1,42)	3,05 (2,22;4,25)	1,29 (1,17;1,54)
	DD (n=3)	4,8 (4,6;5,2)	0,75 (0,51;1,72)	2,83 (2,81;3,22)	1,55 (1,18;1,63)
AGT2R1 (A1166C)	AA (n=15)	4,8 (4,3;5,4)	0,95 (0,75;1,35)	3,01 (2,52;3,65)	1,30 (1,17;1,55)
	AC+CC (n=15)	4,6 (4,4;6,0)	1,29 (0,84;1,74)	2,72 (2,09;4,06)	1,20 (1,04;1,50)
APO-E (e2/e3/e4)	e3/e3 (n=10)	4,5 (3,8;5,0)	0,92 (0,73;1,35)	2,52 (1,80;3,09)	1,29 (1,17;1,50)
	e3/e4 (n=14)	5,7 (4,7;6,1)	1,36 (0,99;1,48)	3,68 (2,72;4,61)	1,25 (1,04;1,63)
	e2/e3 (n=3)	4,8 (3,7;4,8)	1,12 (0,92;1,72)	2,83 (2,52;3,10)	1,18 (0,76;1,20)
	e4/e4 (n=3)	4,6 (4,6;6,7)	0,78 (0,58;2,98)	3,15 (2,24;4,06)	1,28 (1,11;2,09)

* $p < 0,05$ (между группами по полиморфизму одного гена)

У больных с изолированной ИБС носителей генотипа CT по полиморфизму C3953T гена IL-1β отмечен статистически значимо ($p < 0,001$) более высокий уровень ИЛ-1β в сыворотке крови по сравнению с больными, обладающими генотипом CC. Уровень ФНО-α в крови у больных с ИБС, носителей генотипа GG по полиморфизму G-308A гена TNF-α был существенно ($p < 0,001$) ниже по сравне-

нию с его значением у носителей генотипов GA+AA. Средний уровень МДА в крови был статистически значимо выше ($p < 0,001$ и $p < 0,001$), а активность каталазы – ниже ($p < 0,001$ и $p < 0,001$) у больных ИБС носителей генотипа CC по полиморфизму C-262T гена каталазы по сравнению с носителями генотипов CT и TT.

У больных ИБС установлен статистически значимо более высокий уровень общего ХС ($p = 0,018$) и ХС ЛПНП ($p = 0,018$) у носителей генотипа e3/e4 по полиморфизму e2/e3/e4 гена APO-E по сравнению с носителями генотипа e3/e3 (Таблица 38). Носители генотипа TT по полиморфизму C-262T гена каталазы имели статистически значимо более высокий средний уровень общего холестерина и ХС ЛПНП, чем носители генотипа CT ($p = 0,015$ и $p = 0,038$, соответственно).

5.4.3. Анализ ассоциации полиморфных вариантов генов IL-1β, TNF-α, каталазы, ACE, AGT2R1 с параметрами структурного и функционального состояния сердечно-сосудистой системы у больных хронической обструктивной болезнью легких при сочетании с ишемической болезнью сердца

Был выполнен анализ по сопоставлению характера носительства генотипов по полиморфизму генов IL-1β, TNF-α, ACE, AGT2R1 и показателей эхокардиоскопии у больных изолированной ИБС (Таблица 39) и при наличии ХОБЛ в сочетании с ИБС (Таблицы 40, 41). У больных изолированной ИБС носителей генотипа CT по полиморфизму C3953T гена IL-1β отмечены статистически значимо более высокие показатели размера ЛП, иКСР ЛЖ, иКСО и более низкая ФВ ЛЖ по сравнению с носителями генотипов CC+TT ($p = 0,002$, $p = 0,001$, $p = 0,005$, $p < 0,001$, $p = 0,004$, соответственно). Среднее значение ФВ ЛЖ у больных ИБС, носителей генотипа GA+AA по полиморфизму G-308A гена TNF-α было статистически значимо ниже по сравнению с носителями генотипа GG ($p = 0,002$). В груп-

Таблица 39 – Показатели эхокардиоскопии, характеризующие процессы ремоделирования левых отделов сердца, у больных изолированной ИБС в зависимости от полиморфизма генов (M±SD)

Показатели ЭХО-КС		ЛП1, см	ЛП2, см	иКСР ЛЖ, см/м^2	иКДР ЛЖ, см/м^2	иКСО ЛЖ, мл/м^2	иКДО ЛЖ, мл/м^2	ТЗС ЛЖ, см	ТМЖП см	ФВ ЛЖ, %	иММ ЛЖ, г/м^2	Е ЛЖ, м/с	А ЛЖ, м/с	Е/А ЛЖ	ОПСС, дин*сек/см$^{-5}$
Ген	Гено-тип														
IL-1β (C3953T)	CC, n=21	3,8± 0,3*	4,6± 0,4*	1,8± 0,3*	2,6± 0,3	22,6± 6,6*	57,7± 13,4	1,2± 0,2	1,2± 0,3	60,7± 7,7*	142,0± 34,8	0,61± 0,09	0,60± 0,09	1,04± 0,26	1939,9± 706,7
	CT+ TT, n=9	4,5± 0,7	5,4± 0,8	2,1± 0,2	2,8± 0,4	34,9± 9,7	71,1± 17,5	1,1± 0,2	1,1± 0,3	50,2± 9,8	140,1± 41,0	0,61± 0,07	0,54± 0,11	1,20± 0,41	1613,7± 541,5
TNFα (G-308A)	GG, n=21	4,0± 0,5	4,9± 0,6	1,8± 0,3	2,7± 0,4	24,7± 8,1	62,8± 15,5	1,2± 0,2	1,2± 0,3	60,9± 8,4	146,1± 34,1	0,60± 0,08	0,59± 0,11	1,07± 0,35	1725,6± 523,1
	GA+ AA, n=9	4,1± 0,7	4,9± 0,8	2,0± 0,3	2,6± 0,3	30,0± 11,6	59,2± 17,0	1,1± 0,2	1,2± 0,3	49,9± 7,8*	130,7± 40,2	0,63± 0,09	0,57± 0,07	1,13± 0,24	2113,6± 907,2
ACE (I/D)	II, n=13	4,1± 0,6	5,0± 0,6	1,9± 0,3	2,7± 0,4	28,1± 8,6	64,9± 18,7	1,0± 0,1*	1,0± 0,2*	56,4± 9,5	113,9± 22,7*	0,67± 0,05*	0,52± 0,09*	1,32± 0,30*	1867,2± 770,5
	ID, n=14	4,0± 0,6	4,8± 0,7	1,8± 0,3	2,6± 0,2	24,6± 10,7	59,0± 13,7	1,3± 0,1	1,3± 0,2	58,8± 10,4	162,4± 27,4	0,57± 0,07	0,63± 0,09	0,92± 0,21	1924,2± 620,7
	DD, n=3	3,9± 0,3	4,7± 0,3	1,8± 0,2	2,5± 0,3	26,3± 8,0	61,1± 12,7	1,2± 0,3	1,4± 0,3	57,0± 8,4	163,1± 47,3	0,54± 0,04	0,62± 0,04	0,87± 0,11	1349,0± 144,3
AGT2R1 (A1166C)	AA, n=15	4,0± 0,6	4,8± 0,6	1,8± 0,2	2,6± 0,2	24,5± 7,4	58,9± 11,2	1,2± 0,2*	1,3± 0,2*	58,5± 8,5	154,9± 32,5*	0,58± 0,08	0,61± 0,11	1,01± 0,30	1906,5± 767,6
	AC+ CC, n=15	4,0± 0,5	4,9± 0,7	1,9± 0,3	2,7± 0,4	28,0± 11,1	64,6± 19,2	1,1± 0,2	1,1± 0,3	56,7± 10,7	128,0± 35,4	0,63± 0,08	0,56± 0,08	1,17± 0,31	1777,5± 575,1

* - уровень различий показателя между генотипами по полиморфизму одного гена статистически значим ($p < 0,05$)

Таблица 40 − Показатели эхокардиоскопии, характеризующие процессы ремоделирования левых отделов сердца, у больных ХОБЛ с ИБС в зависимости от полиморфизма генов (M±SD)

Показатели ЭХО-КС		ЛП1, см	ЛП2, см	иКСР ЛЖ, см/м^2	иКДР ЛЖ, см/м^2	иКСО ЛЖ, мл/м^2	иКДО ЛЖ, мл/м^2	ТЗС ЛЖ, см	ТМЖП см	ФВ ЛЖ, %	иММ ЛЖ, г/м^2	Е ЛЖ, м/с	А ЛЖ, м/с	Е/А ЛЖ	ОПСС, дин*сек/см$^{-5}$
Ген	Генотип														
IL-1β (C3953T)	CC, n=27	4,1±0,6	5,0±0,5	2,0±0,3	2,9±0,3	31,3±10,4	72,9±14,4	1,2±0,2	1,2±0,2	57,3±9,8	170,5±48,2	0,55±0,05	0,59±0,09	0,96±0,21	1540,1±463,5
	CT+TT, n=9	4,8±0,7*	6,0±0,8*	2,0±0,4	2,7±0,4	35,1±13,3	68,0±19,1	1,4±0,2	1,4±0,2	49,7±7,3*	187,3±39,4	0,54±0,06	0,64±0,05	0,84±0,15	1844,7±684,1
TNFα (G-308A)	GG, n=22	4,0±0,6*	5,0±0,7*	1,9±0,3*	2,8±0,3	28,3±10,3*	68,4±15,0	1,2±0,2	1,3±0,2	58,7±10,2*	171,3±51,5	0,58±0,05	0,59±0,10	0,96±0,22	1638,6±624,2
	GA, n=11	4,5±0,5	5,5±0,7	2,2±0,3	3,0±0,4	37,8±9,9	76,0±17,2	1,2±0,2	1,3±0,2	50,2±6,2	182,3±41,0	0,55±0,06	0,62±0,07	0,89±0,16	1675,5±454,7
	AA, n=3	5,1±0,7	6,2±0,8	2,2±0,2	2,9±0,2	40,5±10,6	79,9±8,3	1,2±0,1	1,2±0	49,9±8,0	171,9±25,2	0,55±0,09	0,62±0,08	0,91±0,25	1297,1±103,8
ACE (I/D)	II, n=11	4,3±0,7	5,2±0,7	2,0±0,3	2,9±0,3	31,1±9,7	69,8±13,7	1,1±0,2	1,1±0,2*	55,8±8,6	146,2±39,4*	0,58±0,04*	0,57±0,09	1,04±0,19	1683,2±411,6
	ID, n=17	4,3±0,7	5,2±0,9	2,0±0,4	2,9±0,3	33,6±12,8	73,2±17,0	1,3±0,2	1,3±0,1	55,0±10,6	186,2±43,4	0,53±0,05	0,62±0,10	0,89±0,22	1526,9±428,3
	DD, n=8	4,2±0,7	5,3±0,7	2,0±0,3	2,8±0,4	31,0±9,8	71,0±16,4	1,3±0,2	1,4±0,2	55,8±10,6	189,4±48,1	0,53±0,06	0,60±0,05	0,89±0,16	1714,2±850,5
AGT2R1 (A1166C)	AA, n=19	4,2±0,7	5,3±0,9	2,1±0,3	2,9±0,3	33,8±12,5	75,1±14,6	1,3±0,2	1,3±0,2	55,7±10,8	191,3±49,6*	0,53±0,06	0,64±0,08*	0,85±0,19*	1451,5±346,7
	AC+CC, n=17	4,4±0,5	5,2±0,6	2,0±0,3	2,8±0,4	30,5±9,3	67,9±16,1	1,2±0,2	1,2±0,2	55,1±8,7	156,2±34,9	0,56±0,04	0,57±0,09	1,02±0,19	1800,4±647,0

* - уровень различий показателя между генотипами по полиморфизму одного гена статистически значим ($p < 0,05$)

Таблица 41 – Показатели эхокардиоскопии, характеризующие процессы ремоделирования правых отделов сердца, у больных ХОБЛ с ИБС в зависимости от полиморфизма генов (M±SD)

Показатели ЭХО-КС		ПП1, см	ПП2, см	КДР ПЖ, см	ТПС ПЖ, см	Е ПЖ, м/с	А ПЖ, м/с	Е/А ПЖ	СрДЛА, мм.рт.ст.	ЛА, см	ОЛС, дин* сек/см$^{-5}$
Ген	Гено-тип										
IL-1β (C3953T)	CC, n=27	3,7±0,5	4,5±0,5	3,0±0,8	0,5±0,2	0,42±0,04	0,39±0,06	1,13±0,28	26,1±7,6	2,5±0,5	299,8±122,8
	CT+TT, n=9	3,9±0,5	4,9±0,8	3,1±0,7	0,7±0,2*	0,42±0,04	0,40±0,04	1,06±0,21	34,9±4,2*	2,8±0,3	444,1±93,0*
TNFα (G-308A)	GG, n=22	3,6±0,5	4,6±0,6	3,0±0,8	0,5±0,2	0,43±0,04	0,39±0,06	1,13±0,29	28,5±8,1	2,6±0,5	342,6±150,5
	GA, n=11	3,8±0,5	4,6±0,6	3,1±0,9	0,6±0,2	0,41±0,04	0,38±0,06	1,11±0,25	28,2±7,6	2,5±0,6	335,6±96,7
	AA, n=3	4,0±0,5	4,8±0,7	3,2±0,8	0,6±0,3	0,43±0,03	0,41±0,05	1,05±0,18	27,3±9,3	2,7±0,5	286,9±110,3
ACE (I/D)	II, n=11	3,4±0,4*	4,2±0,4*	2,6±0,6	0,4±0,1*	0,44±0,05	0,37±0,06	1,22±0,24	22,2±6,2*	2,2±0,5*	279,5±132,8
	ID, n=17	3,9±0,5	4,7±0,6	3,3±0,9	0,6±0,2	0,42±0,03	0,40±0,06	1,06±0,19	29,4±6,9	2,6±0,4	341,3±120,5
	DD, n=8	3,8±0,5	4,9±0,8	3,2±0,7	0,6±0,2	0,41±0,05	0,40±0,06	1,08±0,40	34,6±5,8	2,8±0,4	401,6±132,6
AGT2R1 (A1166C)	AA, n=19	3,8±0,5	4,8±0,7	3,3±0,8*	0,7±0,2*	0,42±0,05	0,40±0,06	1,09±0,30	31,2±7,9*	2,7±0,4*	337,3±107,3
	AC+CC, n=17	3,6±0,5	4,4±0,5	2,7±0,6	0,5±0,1	0,42±0,04	0,39±0,06	1,13±0,23	25,2±6,7	2,3±0,5	334,1±157,0

* - уровень различий показателя между генотипами по полиморфизму одного гена статистически значим ($p < 0,05$)

пе больных ИБС лица с генотипом II по полиморфизму I/D гена ACE имели статистически значимо более низкие показатели ТМЖП ($p < 0,001$, $p = 0,008$), ТЗСЛЖ ($p < 0,001$), иММЛЖ ($p < 0,001$, $p = 0,015$), чем лица, обладающие генотипами ID и DD. Показатели Е ЛЖ и Е/А ЛЖ были статистически значимо выше у больных ИБС, имеющих генотип II, чем у больных с генотипами ID и DD ($p < 0,001$, $p < 0,001$ и $p < 0,001$, $p = 0,025$, соответственно). Показатели ТЗС ЛЖ, ТМЖП, иММЛЖ у больных ИБС с генотипом AA по полиморфизму A1166C гена AGT2R1 были выше, чем у пациентов с генотипами AC+CC (различия статистически значимы, $p = 0,046$, $p = 0,012$, $p = 0,039$, соответственно).

В выборке лиц с сочетанной патологией ХОБЛ+ИБС носители генотипов CT+TT по полиморфизму C3953T гена IL-1β имели статистически значимо более высокие показатели размеров ЛП ($p = 0,015$, $p < 0,001$), ТПС ПЖ ($p = 0,005$), СрДЛА ($p = 0,002$), ОЛС ($p = 0,003$) и более низкий показатель ФВ ЛЖ ($p = 0,041$) по сравнению с носителями генотипа CC. У больных ХОБЛ в сочетании с ИБС, имеющих генотип GA по полиморфизму G-308A гена TNF-α, отмечены статистически значимо более высокие средние величины размеров ЛП ($p = 0,025$, $p = 0,048$), иКСР ЛЖ ($p = 0,013$), иКСО ЛЖ ($p = 0,017$) и более низкий показатель ФВ ЛЖ ($p = 0,017$) по сравнению с больными с генотипом GG. У пациентов ХОБЛ+ИБС с II генотипом по полиморфизму I/D гена ACE значения показателей ТМЖП, ПП, КРД ПЖ, ТПСПЖ, СрДЛА, иММЛЖ, ЛА были статистически значимо ниже, а показателя Е ЛЖ выше по сравнению с пациентами с генотипами ID и DD ($p = 0,021$, $p = 0,013$, $p = 0,010$, $p = 0,028$, $p = 0,014$, $p = 0,010$, $p = 0,021$, $p = 0,024$ и $p = 0,019$, $p = 0,041$, $p = 0,021$, $p = 0,043$, $p = 0,013$, $p < 0,001$, $p = 0,046$, $p = 0,015$, соответственно). Значения показателя ТЗСЛЖ у больных ХОБЛ с ИБС, обладающих генотипом II, были статистически значимо ниже, чем у лиц с генотипом ID ($p = 0,027$). Средние значения ТПСПЖ, СрДЛА, ЛА, иММЛЖ в группе больных с сочетанной патологией, имеющих генотип AA по полиморфизму A1166C гена AGT2R1, были выше, чем в группе больных с генотипами AC+CC (различия статистически значимы, $p = 0,004$, $p = 0,022$ и $p = 0,028$, $p = 0,020$ соответственно). Средний показатель А ЛЖ у больных ХОБЛ с ИБС, имеющих гено-

тип АА по полиморфизму A1166C гена AGT2R1, был выше, а показатель Е/А ЛЖ ниже, чем у пациентов с генотипами АС+СС (различия статистически значимы, p = 0,014, p = 0,012).

Было проведено сопоставление сведений о носительстве тех или иных генотипов по полиморфизму генов IL-1β, TNF-α, ACE, AGT2R1 и показателей ВРС у больных ХОБЛ в сочетании с ИБС. У носителей различных генотипов по полиморфизму G-308A гена TNF-α выявлены существенные различия в показателях LFn и HFn, а у носителей отдельных генотипов по полиморфизму C-262T гена каталазы – в показателях SDNNi, pNN50%, rMMSD (Таблица 42). Так отмечены статистически значимо более высокие средние значения LFn и более низкие HFn у больных ХОБЛ в сочетании с ИБС носителей генотипа GA ,чем у носителей генотипа GG по полиморфизму G-308A гена TNF-α (p = 0,008 и p = 0,008, соответственно). Средние значения показателей SDNNi, pNN50%, rMMSD в этой же группе больных были статистически значимо ниже у носителей генотипа СС по полиморфизму C-262T гена каталазы, чем у носителей СТ и ТТ (p = 0,003, p = 0,011, p = 0,035 и p = 0,037, p = 0,002, p = 0,034, соответственно).

Таким образом, по результатам выполненного нами исследования к особенностям фенотипа ХОБЛ в сочетании со стабильной ИБС относятся:

- ведущим агентом инфекционного обострения заболевания выступают бактерии семейства Enterobacteriacae (прежде всего Klebsiella pneumonia) и St. Aureus;

- значимо более высокие средние показатели общего ХС, ХС ЛПНП и более низкие показатели ХС ЛПВП, чем у больных изолированной ИБС;

- значимо более высокие средние уровни ФНО-α, ИЛ-1β, МДА и более низкая активность каталазы в крови по сравнению с больными изолированной ХОБЛ и ИБС;

- значимо более высокие показатели размеров ПП, ЛП, КСР ЛЖ, КДР ЛЖ, иКСО ЛЖ, иКДО ЛЖ, иММЛЖ, чем у больных изолированной ХОБЛ и ИБС;

- значимо более высокая частота выявления диастолической дисфункции правого желудочка, чем у лиц изолированной ХОБЛ;

Таблица 42 – Показатели вариабельности ритма сердца по данным суточного мониторирования ЭКГ у больных ХОБЛ с ИБС в зависимости от полиморфизма генов (Me (Q25:Q75))

Показатели ВРС		LFn, %	HFn, %	SDNNi, ус. ед.	pNN50%	rMSSD, мс.
Ген	Генотип					
IL-1β (C3953T)	CC, n=27	76,0 (68,0:79,0)	22,0 (19,0:30,0)	39,0 (34,0:46,0)	3,0 (1,0:5,0)	17,0 (13,0:26,0)
	CT+TT, n=9	78,0 (74,0:80,0)	20,0 (18,0:24,0)	39,0 (29,0:45,0)	1,0 (1,0:3,0)	12,0 (11,0:19,0)
TNFα (G-308A)	GG, n=22	75,0 (67,0:76,0) *	23,0 (22,0:31,0) *	43,0 (36,0:47,0)	3,0 (2,0:5,0)	18,5 (15,0:26,0)
	GA, n=11	79,0 (76,0:85,0)	19,0 (13,0:22,0)	36,0 (34,0:39,0)	1,0 (1,0:4,0)	13,0 (12,0:17,0)
	AA, n=3	73,0 (68,0:77,0)	25,0 (21,0:30,0)	34,0 (14,0:46,0)	0 (0:5,0)	10,0 (8,0:24,0)
Каталазы (C-262T)	CC, n=16	75,5 (73,5:80,0)	22,5 (18,0:24,5)	34,0 (28,0:39,0) *	1,0 (1,0:2,0) *	13,0 (11,5:16,5) *
	CT, n=16	76,0 (67,5:78,0)	22,0 (20,0:30,5)	43,5 (39,0:47,5)	4,0 (1,5:5,0)	19,5 (16,5:25,5)
	TT, n=4	76,0 (72,0:79,0)	22,0 (19,0:26,0)	43,0 (40,5:48,0)	4,5 (3,5:8,5)	19,0 (18,0:29,0)
ACE (I/D)	II, n=11	76,0 (74,0:77,0)	22,0 (21,0:24,0)	42,0 (34,0:47,0)	2,0 (1,0:5,0)	17,0 (13,0:27,0)
	ID, n=17	76,0 (73,0:79,0)	22,0 (19,0:25,0)	36,0 (34,0:45,0)	2,0 (1,0:4,0)	16,0 (12,0:19,0)
	DD, n=8	71,5 (64,5:80,5)	26,5 (17,5:33,5)	42,0 (29,0:46,5)	3,5 (2,0:5,0)	20,0 (14,5:25,5)
AGT2R1 (A1166C)	AA, n=19	76,0 (75,0:81,0)	22,0 (7,0:23,0)	36,0 (30,0:45,0)	2,0 (1,0:4,0)	14,0 (12,0:21,0)
	AC+CC, n=17	74,0 (68,0:77,0)	24,0 (21,0:30,0)	42,0 (36,0:46,0)	4,0 (2,0:5,0)	19,0 (17,0:24,0)

* - уровень различий показателя между генотипами по полиморфизму одного гена статистически значим ($p < 0,05$)

- значимо более высокая частота выявления гипертрофии миокарда левого желудочка с возрастанием количества лиц с эксцентрическим типом ремоделирования левого желудочка, по сравнению с больными изолированной ИБС;

- наличие тесных умеренных и сильных корреляционных связей между размерами ПП, КДР ПЖ, ТПСПЖ, СрДЛА, иММЛЖ и уровнями в крови ИЛ-1β, ФНО-α, МДА, активностью каталазы, а также между величинами ТЗСЛЖ, ТМЖП, Е/А ЛЖ и уровнем в крови ИЛ-1β и между величинами иКСО ЛЖ, иКДО ЛЖ и уровнем в крови ФНО-α;

- значимо более высокое среднее количество наджелудочковых экстрасистол за сутки по данным суточного мониторирования по сравнению с больными изолированной ИБС и ХОБЛ и более частая регистрация эпизодов фибрилляции предсердий по сравнению с больными изолированной ИБС;

- наличие значимой положительной корреляционной связи между количеством суправентрикулярных экстрасистол в сутки и уровнем в крови ИЛ-1β, между количеством желудочковых экстрасистол и величиной иММЛЖ, уровнями в крови ИЛ-1β, ФНО-α, МДА;

- значимо более низкие временные показатели ВРС (SDNNi, rMSSD и pNN50) по сравнению с больными изолированной ХОБЛ и ИБС;

- наличие значимых корреляционных связей между показателями LFn, HFn, rMMSD и иММЛЖ, между SDNNi, rMMSD, pNN50% и уровнями в крови ФНО-α и МДА;

- значимо большие значения показателей: продолжительности депрессии сегмента ST, средней величины степени смещения сегмента ST ниже изолинии и частоты регистрации безболевой ишемии миокарда по данным суточного мониторирования ЭКГ, чем у больных изолированной ИБС;

- возрастание частоты регистрации по данным лазерной допплеровской флоуметрии стазического и застойного гемодинамических типов микроциркуляции по сравнению с больными изолированной ХОБЛ и ИБС;

- значимо более частая регистрация лиц носителей генотипов GA и AA полиморфного локуса G-308A гена TNF-α ($p = 0,032$) и генотипа CC полиморфного

локуса C-262T гена каталазы по сравнению с больными изолированной ХОБЛ (p = 0,026).

ГЛАВА 6. АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ: КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ

Распространенность АГ в России более 40%, при этом, по данным литературы, сочетание ее с ХОБЛ составляет в среднем 34,4% [107]. В качестве ведущих механизмов, приводящих к развитию АГ у больных ХОБЛ, рассматриваются – артериальная гипоксемия, гиперкапния, изменения гемодинамики в малом круге, повышение активности ренин-ангиотензиновой системы и секреции альдостерона, микроциркуляторные нарушения и эритроцитоз [89]. В последние годы широко обсуждается роль активации субклинического воспаления в генезе сердечно - сосудистых заболеваний, в том числе и АГ. По мнению исследователей, системное воспаление являются связывающим звеном между ХОБЛ и АГ [326]. АГ считается полигенным заболеванием. Ведется активный поиск генов, которые могли бы участвовать в развитии АГ, при этом более 150 генов рассматриваются в качестве генов-кандидатов. По оценкам разных авторов, вклад генетических факторов в формирование уровня АД составляет 30-50% [172; 213; 319].

АГ приводит к поражению органов мишеней при любом уровне АД и служит ведущим фактором риска развития структурно-функциональных нарушений во всех отделах сердечно-сосудистой системы. Гипертрофия миокарда независимый прогностический фактор при АГ. Формирование гипертрофии миокарда происходит вследствие влияния множества факторов: демографических, генетических, гемодинамических, нейрогуморальных, воспалительных. Вопросы, касающиеся характера и механизмов ремоделирования сердца при наличии ассоциированных клинических состояний, в частности при сочетании ХОБЛ и АГ, изучены недостаточно.

Больные из групп изолированной ХОБЛ, ХОБЛ с АГ, изолированной АГ и практически здоровые лица не различались по полу и возрасту (Таблицы 5, 6). Группы больных ХОБЛ с АГ и изолированной ХОБЛ не различались по индексу

курения (p = 0,057), ИМТ (p = 0,792), длительности ХОБЛ (p = 0,244), степени тяжести бронхолегочного заболевания (p = 0,634), частоте рецидивов ХОБЛ (p = 0,971). Группы больных ХОБЛ с АГ и изолированной АГ так же не различались по индексу курения (p = 0,823), ИМТ (p = 0,082), длительности АГ (p = 0,100), степени АГ (p = 0,645), степени общего сердечно-сосудистого риска (p =0,413). Среди больных ХОБЛ с АГ 13 (54,2%) человек имели 1 степень артериальной гипертонии, 11 (45,8%) – вторую, а среди пациентов с изолированной АГ гипертонией 20 (66,7%) имели – первую, 10 (33,3%) – вторую. Средние показатели офисного измерения систолического и диастолического АД у больных ХОБЛ с АГ и изолированной АГ не различались (p = 0,879, p = 0,723, соответственно). Среди больных ХОБЛ с АГ 20 (83,3%) человек имели высокий сердечно-сосудистый риск, и 4 (16,7%) – средний, а среди больных изолированной АГ 21 (70%) – высокий, 9 (30%) – средний.

6.1. Спектр микробной флоры мокроты и инфицированность Chlamydophila pneumoniae у больных хронической обструктивной болезнью легких при сочетании с артериальной гипертонией

У 28 больных изолированной ХОБЛ (70%) и у 13 (54,2%) – из группы ХОБЛ с АГ с проведенное исследование мокроты позволило выявить возбудителей в значимых количествах. Микст-инфекция при сочетании ХОБЛ с АГ зарегистрирована у 2 человек. Не выявлено различий в этиологической структуре инфекционного обострения у больных изолированной ХОБЛ и ХОБЛ с АГ (χ^2 = 2,1, df = 6, p = 0,914) (Рисунок 18).

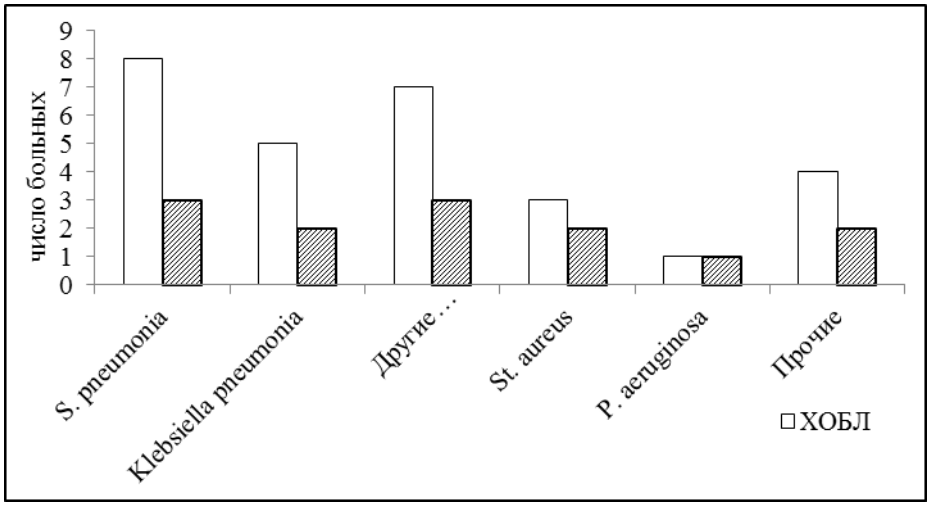


Рисунок 18 – Структура обострения ХОБЛ по этиологическому фактору в зависимости от существования у больных артериальной гипертонии

Сероположительная реакция на антитела иммуноглобулины класса G к Chlamydophila pneumoniae выявлена у 5 (12,5%) пациентов с изолированной ХОБЛ, у 4 (13,3%) в группе больных с изолированной АГ и у 3 (12,5%) – при сочетании ХОБЛ с АГ (различия статистически не значимы (χ^2 = 0,54, df = 2, p = 0,765).

6.2. Содержание провоспалительных цитокинов в крови, маркеров состояния системы «перекисное окисление липидов – антиоксиданты» и показатели липидного спектра крови у больных хронической обструктивной болезнью легких при сочетании с артериальной гипертонией

У больных ХОБЛ, включенных в исследование, уровень ИЛ-1β статистически значимо ($p < 0,001$) превышал нормальные значения. ФНО-α при изолированной ХОБЛ тестировался у 24 пациентов (60%), при сочетании ХОБЛ с АГ у 16 (66,7%). Средний уровень ИЛ-1β в крови у больных, имевших ХОБЛ и АГ, был

существенно выше, чем у пациентов как изолированной ХОБЛ (p = 0,046), так и изолированной АГ (p < 0,001) (Таблица 43). В группе больных ХОБЛ с АГ средний уровень ФНО-α в сыворотке крови был статистически значимо выше, чем в группе больных изолированной АГ (p = 0,038). Средний уровень ФНО-α в сыворотке крови между группами больных ХОБЛ с АГ и изолированной ХОБЛ не различался.

Таблица 43 – Уровень провоспалительных цитокинов в сыворотке крови у больных ХОБЛ, больных артериальной гипертонией и ХОБЛ с артериальной гипертонией (Me (Q25;Q75))

Параметры	Больные изолированной ХОБЛ, n=40	Больные изолированной АГ, n=30	Больные ХОБЛ с АГ, n=24	Уровень значимости, p
	1	2	3	
ИЛ-1β, пг/мл	82,1 (44,3;112,9)	40,1 (35,2;47,3)	98,7 (60,6;147,0)	P_{1-2} < 0,001 P_{1-3} = 0,046 P_{2-3} < 0,001
ФНО-α, пг/мл	16,2 (0;29,7)	6,6, (0;10,3)	9,9 (0;34,6)	P_{1-2} = 0,022 P_{1-3} = 0,846 P_{2-3} = 0,033

У больных ХОБЛ с АГ средний уровень МДА в крови был существенно выше, а активность каталазы ниже, чем у практически здоровых (p = 0,009, p = 0,035, соответственно) и больных изолированной АГ (p = 0,041, p = 0,024, соответственно). Не обнаружено различий в содержании МДА и активности каталазы у больных ХОБЛ с АГ и изолированной ХОБЛ (Таблица 44).

Показатели среднего уровня общего ХС и ХС ЛПНП у пациентов с сочетанием ХОБЛ и АГ были существенно выше по сравнению с больными изолированной ХОБЛ (p < 0,001), а показатель среднего уровня ХС ЛПНП выше (p = 0,035) по сравнению с больными изолированной АГ (Таблица 45).

Таблица 44 – Уровень малонового диальдегида в крови и активность каталазы у больных изолированной ХОБЛ, артериальной гипертонией и ХОБЛ с артериальной гипертонией (Me (Q25;Q75))

Параметры	Больные изолированной ХОБЛ, n=40	Больные изолированной АГ, n=30	Больные ХОБЛ с АГ, n=24	Уровень значимости, p
	1	2	3	
МДА, мкмоль/л	2,85 (2,54;3,42)	2,43 (2,18;3,04)	2,98 (2,70;3,20)	P_{1-2} = 0,025 P_{1-3} = 0,739 P_{2-3} = 0,041
Каталаза, мКат/л	19,7 (18,2;20,5)	22,0 (19,2;23,7)	20,2 (18,6;21,5)	P_{1-2} = 0,002 P_{1-3} = 0,258 P_{2-3} = 0,024

Таблица 45 – Липидный спектр сыворотки крови у больных изолированной ХОБЛ, артериальной гипертонией и ХОБЛ с артериальной гипертонией (Me (Q25;Q75))

Параметры	Больные изолированной ХОБЛ, n=40	Больные изолированной АГ, n=30	Больные ХОБЛ с АГ, n=24	Уровень значимости, p
	1	2	3	
ХС, ммоль/л	4,5 (4,1;4,8)	4,9 (4,3;5,2)	5,2 (4,4;5,6)	P_{1-2} = 0,019 P_{1-3} < 0,001 P_{2-3} = 0,068
ТГ, моль/л	1,01 (0,93;1,19)	1,27 (1,07;1,34)	1,13 (0,93;1,28)	P_{1-2} = 0,001 P_{1-3} = 0,364 P_{2-3} = 0,090
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,58 (2,19;2,87)	2,82 (2,38;3,49)	3,22 (2,63;3,84)	P_{1-2} = 0,028 P_{1-3} < 0,001 P_{2-3} = 0,035
ХС ЛПВП ммоль/л	1,34 (1,25;1,53)	1,24 (1,18;1,60)	1,27 (1,08;1,56)	P_{1-2} = 0,206 P_{1-3} = 0,147 P_{2-3} = 0,492

Уровень ИЛ-1β в крови в группе больных ХОБЛ с АГ имел статистически значимую ($p < 0,05$) корреляционную связь с уровнем в крови ФНО-α ($R = 0,64$). В этой группе больных уровни ИЛ-1β и ФНО-α в крови имели так же статистически значимую ($p < 0,05$) прямую корреляционную связь с уровнем МДА в крови ($R = 0,79$ и $R = 0,58$, соответственно) и обратную с активностью каталазы ($R = -0,76$ и $R = -0,71$, соответственно). У больных ХОБЛ в сочетании с АГ установлено

наличие статистически значимых корреляционных связей между уровнями ИЛ-1β, ФНО-α, МДА, активностью каталазы в крови и частотой обострения ХОБЛ (r = 0,48, p = 0,018; r = 0,65, p = 0,001; r = 0,43, p = 0,037 и r = -0,44, p = 0,032, соответственно). Имели место и статистически значимые корреляционные связи между показателями индекса курения, $ОФВ_1$, SaO_2 и уровнем ИЛ-1β в сыворотке крови (r = 0,64, p = 0,001, r = -0,75, p < 0,001 и r = -0,51, p = 0,011, соответственно), уровнем ФНО-α (r = 0,60, p = 0,002, r = -0,68, p < 0,001 и r = -0,71, p < 0,001, соответственно), активностью каталазы (r = -0,68, p < 0,001, r = 0,75, p < 0,001 и r = 0,44, p = 0,030, соответственно). Установлена статистически значимая обратная корреляционная связь уровня МДА в крови с показателем $ОФВ_1$ (r = -0,71, p < 0,001) и положительная – с индексом курения (r = 0,52, p = 0,010). Выявлено присутствие статистически значимой (p < 0,05) корреляционной связи между уровнями в крови ФНО-α, ИЛ-1β, МДА, активностью каталазы и индексом Боде (коэффициент корреляции Gamma 0,80; 0,57; 0,59; -0,71, соответственно).

Имели место статистически значимые (p < 0,05) корреляционные связи между группой сердечно-сосудистого риска у больных ХОБЛ с АГ и уровнем МДА в крови, активностью каталазы (коэффициент корреляции Gamma 0,73 и -0,63, соответственно). У пациентов ХОБЛ с АГ отмечено наличие значимых корреляционных связей между уровнями ИЛ-1β, МДА, активностью каталазы в крови и содержанием в крови ХС (r = 0,59, p = 0,002, r = 0,63, p = 0,001, r = -0,57, p = 0,004, соответственно), ХС ЛПНП (r = 0,51, p = 0,011, r = 0,57, p = 0,014, r = -0,48, p = 0,017, соответственно).

6.3. Кардиогемодинамические нарушения у больных хронической обструктивной болезнью легких при сочетании с артериальной гипертонией и их взаимосвязь с показателями системного воспаления

6.3.1. Структурные и функциональные изменения правых и левых отделов сердца по данным эхокардиоскопии

В Таблице 46 представлены планиметрические и гемодинамические параметры правых и левых отделов сердца у больных ХОБЛ, АГ и при сочетании ХОБЛ с АГ по данным эхокардиоскопии. В группе больных ХОБЛ с АГ показатели средних размеров ЛП были статистически значимо ($p = 0,049$, $p = 0,034$) выше по сравнению с аналогичными показателями в группе больных изолированной ХОБЛ.

Не обнаружено статистически значимых различий в значениях параметров КСР, КДР, КСО и КДО левого желудочка между группами больных изолированной ХОБЛ и ХОБЛ с АГ. Показатели ТМЖП, ТЗС ЛЖ, ММЛЖ были статистически значимо выше ($p < 0,001$) у пациентов ХОБЛ с АГ, чем у пациентов с изолированной ХОБЛ. Показатели размеров ЛП, КСР, КДР, КСО, КДО левого желудочка, ТМЖП, ТЗСЛЖ, размера аорты не различались между группами больных с сочетанной патологией и изолированной АГ. В группе больных ХОБЛ с АГ величина иММЛЖ была существенно выше ($p = 0,049$), по сравнению с аналогичным показателем в группе больных изолированной АГ.

Гипертрофия левого желудочка диагностирована у 20 больных (80,3%), имеющих ХОБЛ в сочетании с АГ и у 18 (60,0%) изолированной АГ. Среди больных с сочетанной патологией определялись следующие варианты ремоделирования левого желудочка: концентрическое ремоделирование – в 4 случаях, концентрическая гипертрофия – в 17, эксцентрическая гипертрофия без дилатации – в 3 (Рисунок 19).

Таблица 46 – Планиметрические и гемодинамические параметры сердца у больных ХОБЛ, артериальной гипертонией и ХОБЛ с артериальной гипертонией (Me (Q25;Q75))

Параметры	Больные изолированной ХОБЛ, n=40	Больные изолированной АГ, n=30	Больные ХОБЛ с АГ, n=24	Уровень значимости, p
	1	2	3	
ЛП1, мм	34,5 (30,0;36,0)	36,0 (33,0;39,0)	36,5 (33,0;40,0)	P_{1-3} = 0,049 P_{2-3} = 0,595
ЛП2, мм	42,0 (38,0;44,0)	44,0 (42,0;47,0)	45,0 (39,5;47,5)	P_{1-3} = 0,034 P_{2-3} = 0,801
КСР ЛЖ, мм	30,0 (28,0;33,0)	31,0, (27,0;36,0)	32,0 (28,0;35,0)	P_{1-3} = 0,475 P_{2-3} = 0,869
иКСР ЛЖ, мм/м^2	16,8 (15,1;18,1)	17,7 (14,8;19,2)	16,5 (15,0;18,9)	P_{1-3} = 0,824 P_{2-3} = 0,754
КДР ЛЖ, мм	44,5 (41,0;48,0)	42,0 (45,0;50,0)	48,5 (43,0;51,0)	P_{1-3} = 0,063 P_{2-3} = 0,620
иКДР ЛЖ, мм/м^2	25,0 (22,0;27,0)	26,5 (22,9;27,5)	25,3, (22,9;28,6)	P_{1-3} = 0,267 P_{2-3} = 0,862
КСО ЛЖ, мл	35,0 (29,6;44,1)	38,0 (27,0;54,4)	41,0 (29,6;50,9)	P_{1-3} = 0,488 P_{2-3} = 0,828
иКСО ЛЖ, мл/м^2	19,6 (16,9;22,7)	14,8 (22,4;28,8)	20,8 (16,0;26,8)	P_{1-3} = 0,560 P_{2-3} = 0,862
КДО ЛЖ, мл	90,1 (74,2;107,5)	92,4 (78,6;118,2)	110,2 (83,1;123,8)	P_{1-3} = 0,068 P_{2-3} = 0,577
иКДО ЛЖ, мл/м^2	50,8 (41,0;59,1)	55,5 (45,6;62,5)	57,5 (45,0;71,5)	P_{1-3} = 0,111 P_{2-3} = 0,741
ТМЖП, мм	10,0 (9,0;10,0)	13,0 (11,0;14,0)	13,0 (12,0;16,0)	P_{1-3} < 0,001 P_{2-3} = 0,247
ТЗСЛЖ, мм	9,0 (9,0;10,0)	13,0 (11,0;14,0)	13,0 (12,0;16,0)	P_{1-3} < 0,001 P_{2-3} = 0,105
ММЛЖ, г	219,9 (182,7;251,8)	261,0 (192,5;327,9)	305,7 (238,2;366,9)	P_{1-3} < 0,001 P_{2-3} = 0,065
иММЛЖ г/м^2	116,2 (102,0;145,7)	132,7 (111,4;175,3)	168,2 (139,5;218,5)	P_{1-3} < 0,001 P_{2-3} = 0,049
Ао, мм	34,0 (32,0;37,0)	32,0 (30,0;36,0)	33,5 (30,5;35,0)	P_{1-3} = 0,163 P_{2-3} = 0,595
ФВ ЛЖ, %	57,7 (53,4;65,6)	57,8 (53,3;65,8)	62,2 (58,3;66,3)	P_{1-3} = 0,048 P_{2-3} = 0,177
ПП1,мм	34,0 (31,0;39,5)	32,0 (29,0;34,0)	34,0 (30,0;38,0)	P_{1-3} = 0,879 P_{2-3} = 0,046
ПП2, мм	42,0 (39,0;45,5)	41,0 (40,0;43,0)	42,0 (39,5;46,0)	P_{1-3} = 0,851 P_{2-3} = 0,049
КДР ПЖ, мм	28,0 (24,0;35,0)	25,0 (24,0;26,0)	25,5 (22,5;34,5)	P_{1-3} = 0,149 P_{2-3} = 0,558
ТПСПЖ, мм	4,5 (4,0;7,0)	4,0 (3,0;4,0)	4,0 (4,0;6,5)	P_{1-3} = 0,222 P_{2-3} = 0,004
ЛА, мм	24,0 (21,0;27,5)	18,0 (18,0;19,0)	22,5 (19,0;30,0)	P_{1-3} = 0,574 P_{2-3} < 0,001
СрДЛА, мм.рт.ст.	25,5 (21,0;30,0)	17,5 (17,0;20,0)	23,0 (20,0;30,0)	P_{1-3} = 0,401 P_{2-3} < 0,001
ОЛС, Дин*сек*см$^{-5}$	380,6 (293,7;480,8)	230,5 (187,6;273,6)	353,0 (227,2;408,9)	P_{1-3} = 0,202 P_{2-3} = 0,002
ОПСС, Дин*сек*см$^{-5}$	1836,8 (1430,1; 2155,2)	1874,8 (1661,9; 2225,6)	1953,1 (1528,4; 2261,4)	P_{1-3} = 0,667 P_{2-3} = 0,754

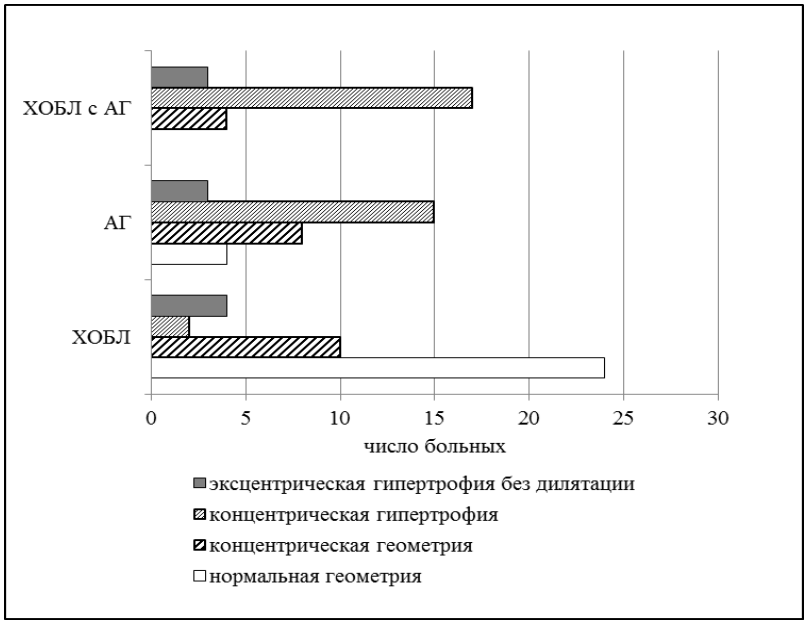


Рисунок 19 – Распределение типов ремоделирования левого желудочка у больных изолированной ХОБЛ, артериальной гипертонией и ХОБЛ с артериальной гипертонией

У больных изолированной АГ были выявлены типы ремоделирования левого желудочка: нормальная геометрия в 4 случаях, концентрическое ремоделирование – в 8, концентрическая гипертрофия – в 15, эксцентрическая гипертрофия без дилатации – в 3. Не отмечено значимых различий в распределении типов ремоделирования левого желудочка между группами больных ХОБЛ в сочетании с АГ и изолированной АГ ($\chi^2 = 4{,}9$, df = 4, p = 0,303).

Показатели размеров ПП, КДР ПЖ, ТПСПЖ, СрДЛА, размера ЛА между группами больных ХОБЛ и АГ и изолированной ХОБЛ статистически значимо не различались. Гипертрофия миокарда правого желудочка была выявлена у 8 человек (37,3,0%), а дилатация правого желудочка у 7 (29,3%), имеющих ХОБЛ в сочетании с АГ, и у 19 (47,5%) и 15 (37,5%) человек, соответственно – с изолированной ХОБЛ. У 20 (50%) больных из группы изолированной ХОБЛ и у 11 (45,8%) из группы ХОБЛ с АГ диагностировано наличие легочной гипертензии.

Показатель Е ЛЖ в группе больных ХОБЛ с АГ был статистически значимо (p = 0,01) ниже, чем у больных изолированной АГ (Таблица 47). Средние величины Е ЛЖ, А ЛЖ и Е/А ЛЖ были статистически значимо более низкими (p < 0,001,

p = 0,019, p < 0,001) у больных ХОБЛ с АГ по сравнению с больными изолированной ХОБЛ. У больных ХОБЛ с АГ параметры Е ПЖ и Е/А ПЖ были статистически значимо более низкими (p = 0,001 и p = 0,005), чем у больных изолированной АГ.

Частоте выявления диастолической дисфункции правого желудочка между группой больных ХОБЛ с АГ и изолированной ХОБЛ не имела статистически значимых различий. У 14 человек (58,3%) с сочетанной патологией была зарегистрирована диастолическая дисфункция правого желудочка (I тип определен у 10 пациентов, II – у 1 и III – у 3), против 20 (50%) с изолированной ХОБЛ (I тип определен у 10 пациентов, II – у 8 и III – у 2). Диастолическая дисфункция левого желудочка отмечена у 14 больных (58,3%) ХОБЛ с АГ (у всех по I типу), у 12 (40,0%) изолированной АГ (различия статистически не значимы $\chi^2 = 1,1$ df = 1, p = 0,287) и у 4 (10,0%) изолированной ХОБЛ (у всех по I типу) (различия статистически значимы $\chi^2 = 15,0$, df = 1, p < 0,001).

Таблица 47 – Параметры допплерэхокардиоскопии у больных ХОБЛ, артериальной гипертонией и ХОБЛ с артериальной гипертонией (Me (Q25;Q75))

Параметры	Больные изолированной ХОБЛ, n=40	Больные изолированной АГ, n=30	Больные ХОБЛ с АГ, n=24	Уровень значимости, p
	1	2	3	
Е ЛЖ, м/сек	0,68 (0,63;0,73)	0,65 (0,60;0,70)	0,60 (0,55;0,64)	$P_{1-3} < 0,001$ $P_{2-3} = 0,010$
А ЛЖ, м/сек	0,58 (0,53;0,60)	0,65 (0,55;0,75)	0,61 (0,56;0,64)	$P_{1-3} = 0,019$ $P_{2-3} = 0,130$
Е/А ЛЖ	1,19 (1,07;1,34)	1,16 (0,86;1,23)	0,97 (0,90;1,15)	$P_{1-3} < 0,001$ $P_{2-3} = 0,695$
Е ПЖ, м/сек	0,46 (0,41;0,55)	0,53 (0,51;0,54)	0,49 (0,42;0,52)	$P_{1-3} = 0,994$ $P_{2-3} = 0,001$
А ПЖ, м/сек	0,39 (0,36;0,45)	0,34 (0,33;0,35)	0,36 (0,33;0,49)	$P_{1-3} = 0,462$ $P_{2-3} = 0,177$
Е/А ПЖ	1,20 (1,0;1,43)	1,62 (1,49;1,64)	1,19 (0,96;1,59)	$P_{1-3} = 0,846$ $P_{2-3} = 0,005$

Выполненный корреляционный анализ в группе больных ХОБЛ в сочетании с АГ показал наличие статистически значимых связей между уровнем ИЛ-1β в крови и величинами размеров ЛП (r = 0,56, p = 0,005, r = 0,66, p < 0,001), размеров ПП (r = 0,73, p < 0,001, r = 0,72, p < 0,001), КДР ПЖ (r = 0,73, p < 0,001), ТПС ПЖ (r = 0,72, p < 0,001), СрДЛА (r = 0,81, p < 0,001), размера ЛА (r = 0,79, p < 0,001), ОЛС (r = 0,53, p = 0,008), между уровнем ФНО-α в крови и величинами размеров ПП (r = 0,78, p < 0,001, r = 0,70, p < 0,001), КДР ПЖ (r = 0,69, p < 0,001), ТПСПЖ (r = 0,66, p < 0,001), СрДЛА (r = 0,66, p < 0,001), размера ЛА (r = 0,66, p < 0,001), ОЛС (r = 0,50, p = 0,012), между уровнем МДА и величинами размеров ЛП (r = 0,53, p = 0,007, r = 0,57, p = 0,003), размеров ПП (r = 0,70, p < 0,001, r = 0,67, p < 0,001), КДР ПЖ (r = 0,55, p = 0,006), ТПСПЖ (r = 0,55, p = 0,007), СрДЛА (r = 0,70, p < 0,001), Е/А ЛЖ (r = -0,49, p = 0,015), размера ЛА (r = 0,71, p < 0,001), ОЛС (r = 0,42, p = 0,038), между активностью каталазы и величинами размеров ЛП (r = -0,50, p = 0,014, r = -0,51, p = 0,012), размеров ПП (r = -0,69, p < 0,001, r =-0,63, p = 0,001), КДР ПЖ (r = -0,59, p = 0,002), ТПСПЖ (r = -0,62, p = 0,001), СрДЛА (r = -0,72, p < 0,001), Е/А ЛЖ (r = 0,50, p = 0,012), размера ЛА (r = -0,80, p < 0,001), ОЛС (r = -0,48, p = 0,017).

Отмечено наличие статистически значимых корреляционных связей между показателями $ОФВ_1$ и размеров ЛП (r = -0,56, p = 0,005, r = -0,54, p = 0,006), ПП (r = -0,77, p < 0,001, r = -0,73, p < 0,001), КДР ПЖ (r = -0,65, p = 0,001), ТПСПЖ (r = -0,63, p = 0,001), СрДЛА (r = -0,82, p < 0,001), ММЛЖ (r = -0,45, p = 0,028), ОЛС (r = -0,51, p = 0,011), размера ЛА (r = -0,86, p < 0,001), а также между показателями SaO_2 и размеров ПП (r = -0,69, p < 0,001, r = -0,60, p = 0,002), КДР ПЖ (r = -0,72, p < 0,001), ТПСПЖ (r = -0,70, p < 0,001), СрДЛА (r = -0,67, p = 0,001), Е/А ПЖ (r = -0,42, p = 0,044), ОЛС (r = -0,78, p < 0,001), размера ЛА (r = -0,70, p < 0,001).

Проведенный корреляционный анализ у больных изолированной АГ установил наличие статистически значимых связей между уровнем ИЛ-1β и значениями КСР ЛЖ (r = 0,72, p = 0,030), КСО ЛЖ (r = 0,73, p = 0,027).

6.3.2. Показатели суточного мониторирования артериального давления

Было проведено сопоставление показателей суточного мониторирования АД у больных ХОБЛ в сочетании с АГ и при изолированной АГ (Таблица 48).

Таблица 48– Показатели суточного мониторирования артериального давления у больных изолированной артериальной гипертонией и ХОБЛ с артериальной гипертонией (Me (Q25;Q75))

Показатель	Больные АГ, n=30	Больные ХОБЛ с АГ, n=24	Уровень значимости, p
САДд, мм.рт.ст.	144,5 (138,0;153,0)	151 (145,5;155,0)	0,056
ДАДд, мм.рт.ст.	86 (82,0;92,0)	89 (87,5;91,0)	0,028
ИВСАДд, %	36,0 (24,0;70,0)	47,0 (25,5;77,5)	0,583
ИВДАДд, %	28,0 (14,0;63,0)	43,0 (36,5;53,0)	0,159
САДн, мм.рт.ст.	123,0 (118,0;128,0)	137,0 (127,5;143,0)	0,018
ДАДн, мм.рт.ст.	73,5 (70,0;80,0)	81,0 (80,0;88,5)	0,005
ИВСАДн, %	26,0 (21,0;55,0)	63,0 (33,0;97,0)	0,011
ИВДАДн, %	42,0 (28,0;81,0)	89,0 (61,0;98,5)	0,002
ВАР САДд, мм.рт.ст.	11,0 (10,0;13,0)	13,0 (12,0;16,0)	0,010
ВАР ДАДд, мм.рт.ст.	9,0 (8,0;12,0)	10,0 (9,5;12,5)	0,056
ВАР САДн, мм.рт.ст.	12,0 (10,0;17,0)	13,5 (11,5;18,0)	0,216
ВАР ДАДн, мм.рт.ст.	9,0 (7,0;11,0)	10,0 (8,0;11,0)	0,347

Анализ данных суточного мониторирования АД свидетельствовал о наличии статистически значимо более высоких показателей ДАДд (p = 0,028), САДн (p = 0,018) и ДАДн (p = 0,005) у больных ХОБЛ с АГ по сравнению с больными изолированной АГ. Показатели ИВСАДн и ИВДАДн были статистически значимо выше у лиц с сочетанной патологией, по сравнению с больными изолированной АГ (p = 0,011 и p = 0,002, соответственно). При сочетании ХОБЛ с АГ в большем проценте случаев выявлялись лица с показателем ВАР САДд, превышающим нормальные (45,8% против 13,3% при изолированной АГ) (χ^2 = 7,02, df = 1, p = 0,014) (Таблица 49). При этом показатель ВАР САДд у лиц с ХОБЛ и АГ составил

13,0 (12,0:16,0), что статистически значимо (p = 0,010) выше, чем при изолированной АГ – 11,0 (10,0;13,0).

При анализе данных мониторирования АД важной задачей для уточнения степени риска развития осложнений в утренние часы является оценка динамики АД в эти часы. По результатам проведенного исследования отмечалась тенденция к увеличению числа лиц при сочетанной патологии с повышенной скоростью утреннего подъема диастолического АД, однако статистически значимых различий в распределении больных в зависимости от скорости утреннего подъема АД в обследуемых группах не выявлено (Таблица 49).

Таблица 49 – Частота регистрации повышенной вариабельности и скорости утреннего подъема артериального давления в изучаемых группах больных

Показатель	Больные изолированной АГ, n=30	Больные ХОБЛ в сочетании с АГ, n=24	Уровень значимости, p
Повышенная вариабельность САДд	4 (13,3%)	11 (45,8%)	0,014
Повышенная вариабельность ДАДд	6 (20,0%)	5 (20,8%)	1,000
Повышенная вариабельность САДн	10 (33,3%)	9 (37,5%)	0,781
Повышенная вариабельность ДАДн	5 (16,7%)	5 (20,8%)	0,736
Повышенная скорость утреннего подъема САД	16 (53,3%)	15 (62,5%)	0,585
Повышенная скорость утреннего подъема ДАД	10 (33,3%)	13 (54,2%)	0,169

На Рисунках 20, 21 представлены результаты анализа суточного профиля систолического и диастолического АД в изучаемых группах.

Установлены статистически значимые различия в частоте регистрации различных вариантов суточного профиля систолического (χ^2=8,9, df=3h=0,030) и диастолического (χ^2 = 14,0, df = 3, p = 0,003) АД между группами больных ХОБЛ с АГ и изолированной АГ. При наличии у больных ХОБЛ с АГ наблюдалось уменьшение частоты регистрации суточного профиля АД типа «dippers» (как систолического, так и диастолического), преобладание патологического типа «non-dippers» (66,7% и 58,3%) и возрастание регистрации частоты «nightpeakers»

(16,7% и 29,8%). Патологический тип суточного профиля систолического и диастолического АД типа «overdippers» был зафиксирован только у лиц с изолированной АГ (3,3% и 6,7%).

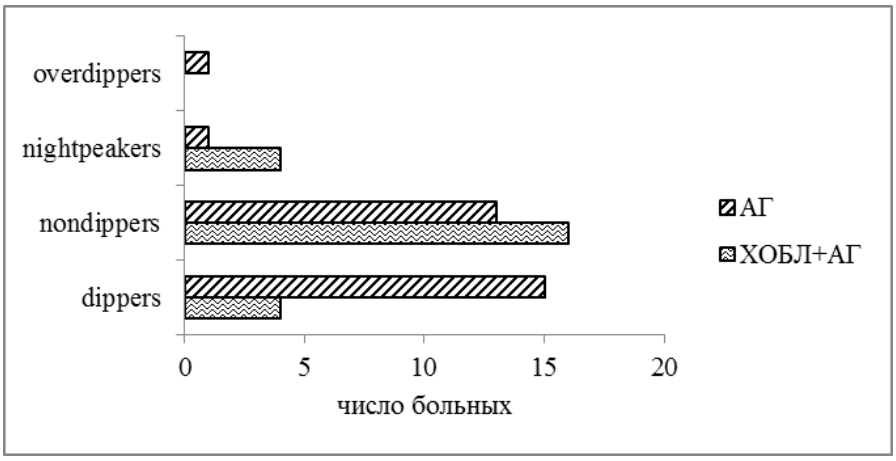


Рисунок 20 – Распределение типов суточного профиля систолического артериального давления у больных ХОБЛ с артериальной гипертонией и у больных изолированной артериальной гипертонией

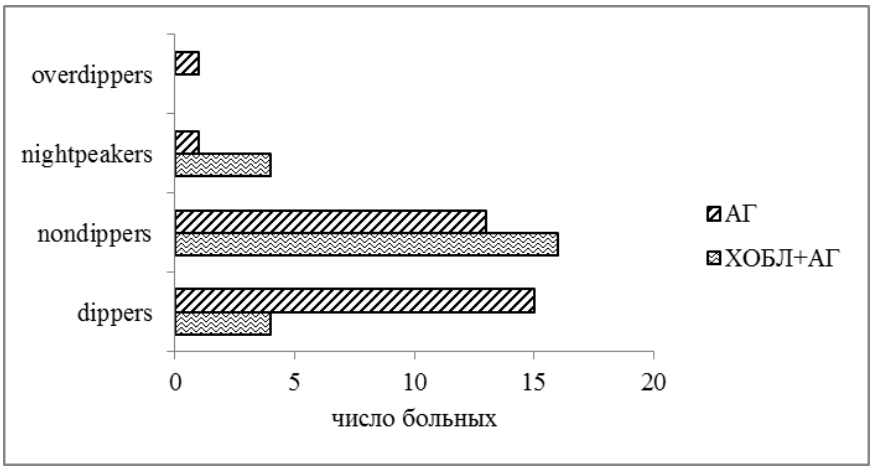


Рисунок 21 – Распределение типов суточного профиля диастолического артериального давления у больных ХОБЛ с артериальной гипертонией и у больных изолированной артериальной гипертонией

У больных ХОБЛ с АГ установлена статистически значимая обратная корреляционная связь между показателями индекса Тиффно и ДАДн, САДн и ИВ-ДАДн (r = -0,60, p = 0,002, r = -0,42, p = 0,041 и r = -0,44, p = 0,030, соответственно) и прямая корреляционная связь между показателями иММЛЖ и САДн (r = 0,44, p = 0,032), SaO_2 и ВАР САДд, ВАР ДАДд (r = 0,48, p = 0,018 и r = 0,48, p = 0,017).

Проведено сопоставление значений параметров суточного мониторирования АД и уровней ИЛ-1β, ФНО-α, МДА и активности каталазы крови. Выявлен статистически значимо более высокий уровень ИЛ-1β в крови у больных ХОБЛ с АГ и изолированной АГ, имеющих суточный профиль АД (систолического и диастолического) «nondippers», по сравнению с больными, имеющими суточный профиль АД типа «dippers» (p = 0,014, p = 0,026 и p = 0,018, p = 0,041) (Таблицы 50 и 51).

У пациентов с коморбидной патологией, имеющих суточный профиль диастолического АД типа «nondippers» отмечены статистически значимо более высокие уровни ФНО-α (p = 0,037), МДА (p = 0,021) и более низкая активность каталазы (p = 0,030) в крови по сравнению с лицами, имеющими суточный профиль «dippers». Уровни ИЛ-1β, МДА в крови были статистически значимо (p = 0,047 и p = 0,047, соответственно) выше, а активность каталазы – ниже (p = 0,028) при наличии у больных ХОБЛ с АГ суточного профиля диастолического АД типа «nightpeakers», чем при регистрации суточного профиля диастолического АД типа «dippers».

Выполненный корреляционный анализ выявил наличие статистически значимой корреляционной связи между значениями уровня МДА в крови и ВАР ДАДн (r = 0,53, p = 0,008) , уровня ИЛ-1β в крови и вариантом суточного профиля САД и ДАД (R = 0,53 и R = 0,54, p < 0,05, соответственно) у больных в группе ХОБЛ с АГ.

Таблица 50 – Уровни интерлейкина-1β, фактора некроза опухоли-α, малонового диальдегида и активности каталазы в крови у больных ХОБЛ с артериальной гипертонией с различным суточным профилем систолического и диастолического артериального давления (Me (Q25:Q75))

Показатель	«dippers»		«nondippers»		«nightpeakers»		Уровень значимости, p
	САД (n=4)	ДАД (n=5)	САД (n=16)	ДАД (n=14)	САД (n=4)	ДАД (n=5)	
	1	2	3	4	5	6	
ИЛ-1β, пг/мл	47,9 (37,4: 60,6)	56,1 (39,7: 65,1)	116,0 (83,3: 147,0)	113,9 (81,2: 145,6)	133,8 (74,6: 178,4)	148,3 (109,4: 162,4)	P_{1-3} = 0,014 P_{1-5} = 0,083 P_{3-5} = 0,571 P_{2-4} = 0,026 P_{2-6}=0,047 P_{4-6} = 0,308
ФНО-α, пг/мл	3,9 (0:8,7)	0 (0:7,8)	20,2 (0:40,0)	22,9 (7,9:41,2)	19,3 (4,4:42,5)	20,2 (0:29,9)	P_{1-3} = 0,131 P_{1-5} = 0,248 P_{3-5} = 0,887 P_{2-4} = 0,037 P_{2-6} = 0,251 P_{4-6} = 0,677
МДА, мкмоль/л	2,6 (2,2:2,8)	2,4 (2,1:2,8)	3,0 (2,8:3,3)	3,1 (2,8:3,4)	3,0 (2,7:3,7)	3,0 (2,8:3,0)	P_{1-3} = 0,089 P_{1-5} = 0,149 P_{3-5} = 0,777 P_{2-4} = 0,021 P_{2-6} = 0,047 P_{4-6} = 0,781
Каталаза, мКат/л	22,0 (21,0: 22,4)	23,1 (20,8: 23,7)	19,5 (18,5: 20,8)	18,9 (18,4: 20,7)	19,7 (18,3: 21,9)	20,0 (19,9: 20,4)	P_{1-3} = 0,080 P_{1-5} = 0,248 P_{3-5} = 0,887 P_{2-4} = 0,030 P_{2-6} = 0,028 P_{4-6} = 0,781

Таблица 51 – Уровни интерлейкина-1β, фактора некроза опухоли-α, малонового диальдегида и активности каталазы в крови у больных изолированной артериальной гипертонией с различным суточным профилем систолического и диастолического артериального давления (Me (Q25;Q75))

Показатель	«dippers»		«nondippers»		Уровень значимости, p
	систолическое АД (n=15)	диастолическое АД (n=19)	систолическое АД (n=13)	диастолическое АД (n=8)	
	1	2	3	4	
ИЛ-1β, пг/мл	35,7 (32,3;43,0)	36,2 (33,3;43,0)	42,3 (40,1;54,3)	43,8 (39,6;56,0)	P_{1-3} = 0,018 P_{2-4} = 0,041
ФНО-α, пг/мл	7,1 (0;11,4)	7,9 (0;11,2)	6,4 (0;9,5)	3,1 (0;6,8)	P_{1-3} = 0,504 P_{2-4} = 0,117
МДА, мкмоль/л	2,5 (2,2;3,1)	2,3 (2,2;2,7)	2,4 (2,3;3,0)	2,7 (2,3;3,3)	P_{1-3} = 0,747 P_{2-4} = 0,222
Каталаза, мКат/л	22,1 (19,6;24,1)	22,5 (20,5;24,1)	21,8 (19,0;22,9)	19,9 (19,0;23,0)	P_{1-3} = 0,279 P_{2-4} = 0,124

6.3.3. Микроциркуляторные нарушения по данным лазерной допплеровской флоуметрии

Полученные при проведении ЛДФ данные у больных ХОБЛ с АГ в сопоставлении с больными изолированной ХОБЛ и АГ представлены в Таблице 52.

У больных ХОБЛ в сочетании с АГ, отмечены существенно более низкие показатели ALF (p = 0,047) и более высокие величины ACF (p = 0,013), чем у больных изолированной ХОБЛ. Сопоставление показателей ЛДФ-граммы между больными ХОБЛ с АГ и изолированной АГ выявило статистически значимые различия в средних значениях ПМ (p = 0,006), ALF и ACF (p < 0,001).

Таблица 52 – Основные показатели микроциркуляции по данным ЛДФ у больных ХОБЛ с артериальной гипертонией, изолированной ХОБЛ и артериальной гипертонией (Me (Q25;Q75))

Показатель	Больные изолированной ХОБЛ, n=40	Больные изолированной АГ, n=30	Больные ХОБЛ с АГ, n=24	Уровень значимости, p
	1	2	3	
ПМ, пФ. ед.	5,09 (4,19;7,37)	8,90 (5,84;10,12)	4,47 (4,15;9,43)	P_{1-2} = 0,002 P_{1-3} = 0,642 P_{2-3} = 0,006
СКО, пФ. ед.	0,39 (0,32;0,62)	0,37 (0,33;0,39)	0,37 (0,33;0,42)	P_{1-2} = 0,386 P_{1-3} = 0,437 P_{2-3} = 0,972
Kv, пф. ед.	7,66 (5,65;9,83)	4,08 (3,28;7,86)	7,22 (4,62;8,52)	P_{1-2} = 0,001 P_{1-3} = 0,353 P_{2-3} = 0,022
ALF, пФ. ед.	0,52 (0,45;0,93)	0,60 (0,54;0,65)	0,50 (0,43;0,54)	P_{1-2} = 0,163 P_{1-3} = 0,047 P_{2-3} < 0,001
ACF, пФ, ед.	0,46 (0,31;0,49)	0,42 (0,38;0,46)	0,49 (0,46;0,51)	P_{1-2} = 0,092 P_{1-3} = 0,013 P_{2-3} < 0,001
РКК,%	189,6 (174,3;209,8)	177,7 (163,3;241,8)	190,4 (170,5;332,8)	P_{1-2} = 0,348 P_{1-3} = 0,835 P_{2-3} = 0,304

На Рисунке 22 представлена частота регистрации гемодинамических вариантов микроциркуляции среди больных ХОБЛ с АГ в сравнении с больными изолированной ХОБЛ и АГ. Как видно, имели место различия в распределении гемодинамических типов микроциркуляции у обследованных групп больных (различия статистически значимы, в целом $\chi^2 = 21,5$, df = 8, p = 0,006, между больными ХОБЛ с АГ и больными изолированной ХОБЛ – $\chi^2 = 18,9$, df = 4, p = 0,001, между больными ХОБЛ с АГ и изолированной АГ – $\chi^2 = 12,7$, df = 4, p = 0,013).

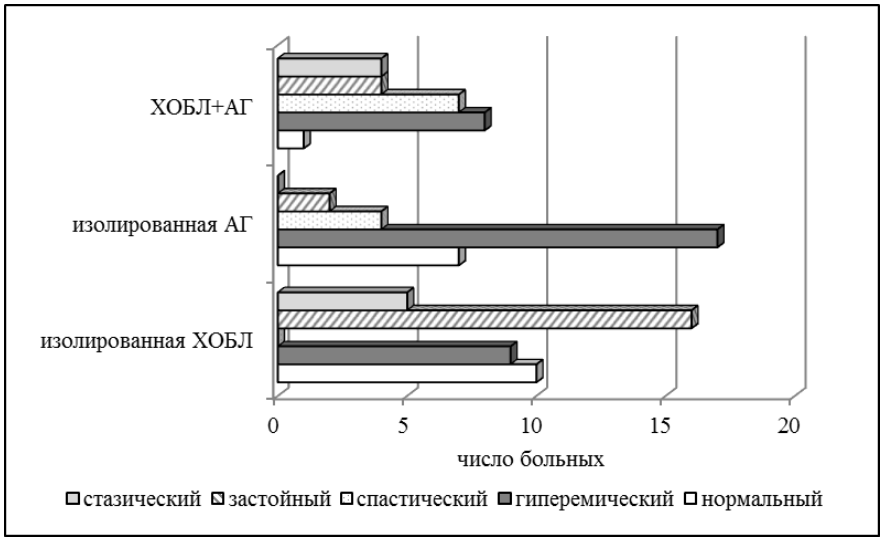


Рисунок 22 – Распределение гемодинамических типов микроциркуляции у больных ХОБЛ с артериальной гипертонией, изолированной ХОБЛ и артериальной гипертонией

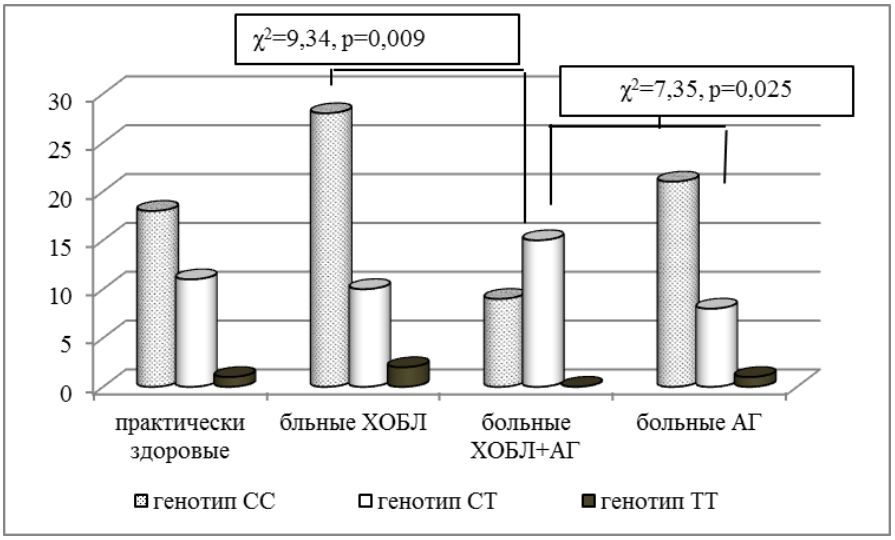
Корреляционный анализ свидетельствует о наличии статистически значимых связей в группе больных ХОБЛ в сочетании с АГ между величинами ПМ и КДР ПЖ (r = -0,45, p = 0,027), ТПС ПЖ (r = -0,50, p = 0,013), СрДЛА (r = -0,46, p = 0,023), $ОФВ_1$ (r = 0,62, p = 0,001), уровнями ИЛ-1β в крови (r = -0,52, p = 0,009), МДА (r = -0,42, p = 0,040), активностью каталазы (r = 0,44, p = 0,031), а также между показателем ALF и значениями КДР ПЖ (r = -0,68, p < 0,001), ТПС ПЖ (r = -0,71, p < 0,001), СрДЛА (r = -0,72, p < 0,001), ОЛС (r = -0,42, p = 0,039), $ОФВ_1$ (r =

0,55, p = 0,006), SaO_2 (r = 0,52, p = 0,010), уровнями ИЛ-1β в крови (r=-0,69, p < 0,001), МДА (r = -0,56, p = 0,005), активностью каталазы (r = 0,54, p = 0,007).

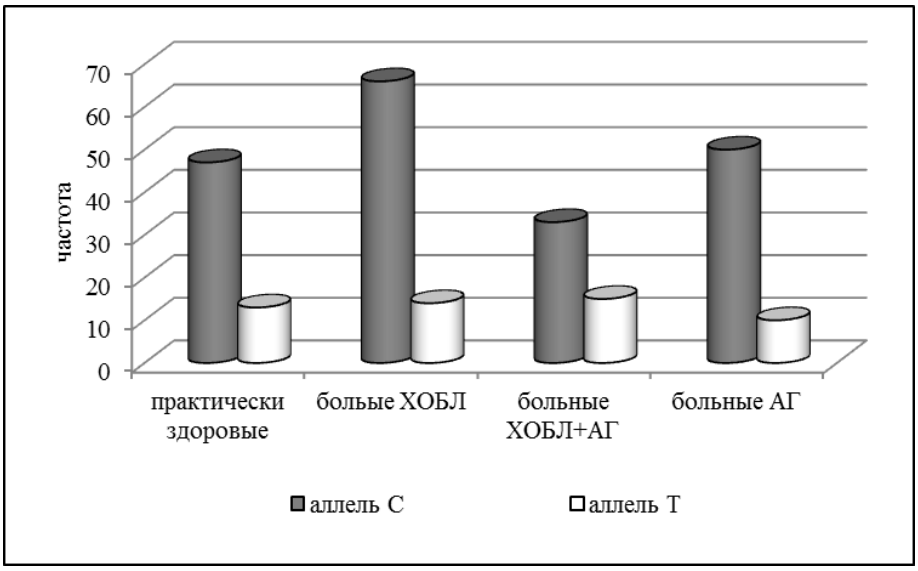
6.4. Исследование полиморфных маркеров ряда генов у больных хронической обструктивной болезнью легких при сочетании с артериальной гипертонией

6.4.1. Полиморфизм генов IL-1β, TNF-α, каталазы, ACE, AGT2R1 у больных хронической обструктивной болезнью легких при сочетании с артериальной гипертонией

Результаты исследования частоты встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма пяти генов модификаторов, характеризующих систему провоспалительных цитокинов, антиоксидантную, ренинангиотензиновую систему у практически здоровых лиц, больных изолированной ХОБЛ, изолированной АГ и у больных, имеющих сочетание ХОБЛ с АГ, представлены на Рисунках 23, 24, 25, 26, 27.

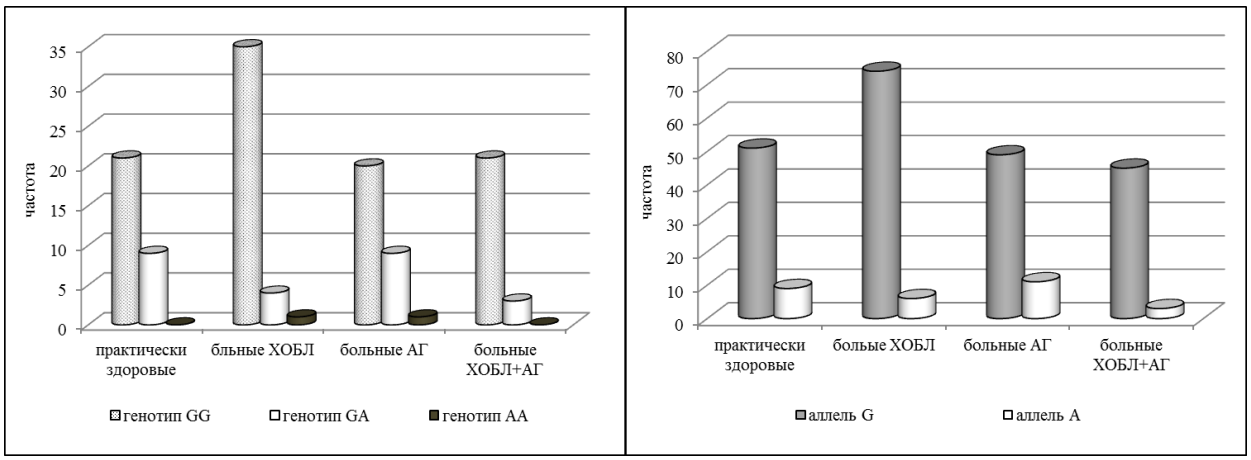


А



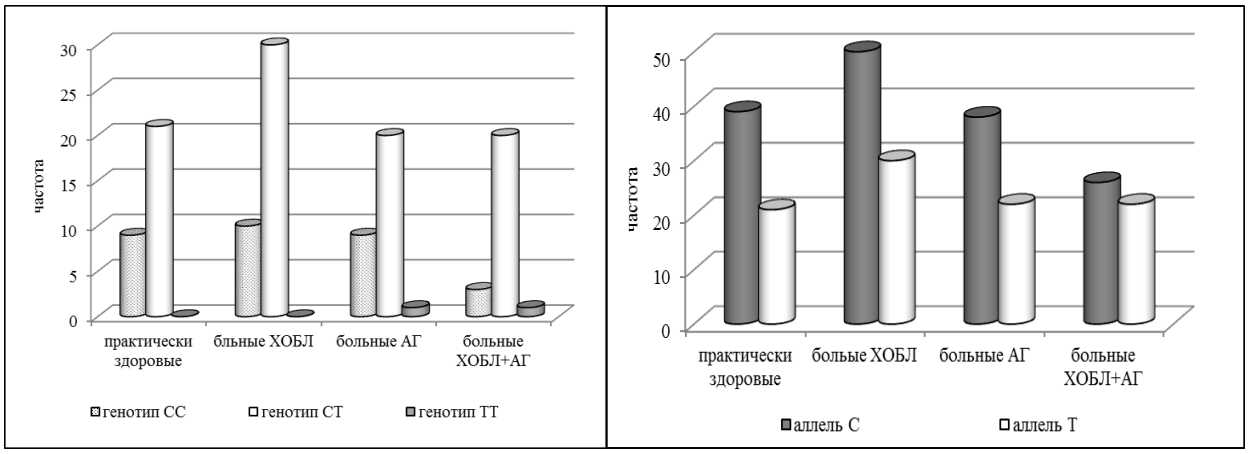
В

Рисунок 23 – Частота распределения генотипов (А) и аллелей (В) по полиморфизму C3953T гена IL-1β у практически здоровых лиц, больных изолированной ХОБЛ, изолированной артериальной гипертонией и ХОБЛ с артериальной гипертонией



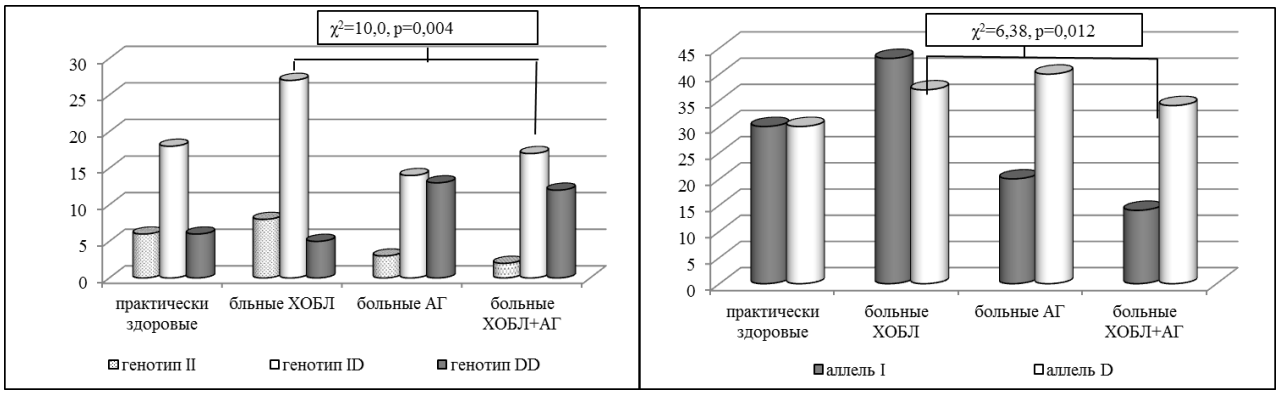
А В

Рисунок 24 – Частота распределения генотипов (А) и аллелей (В) по полиморфизму G-308A гена TNF-α у практически здоровых лиц, больных изолированной ХОБЛ, изолированной артериальной гипертонией и ХОБЛ с артериальной гипертонией



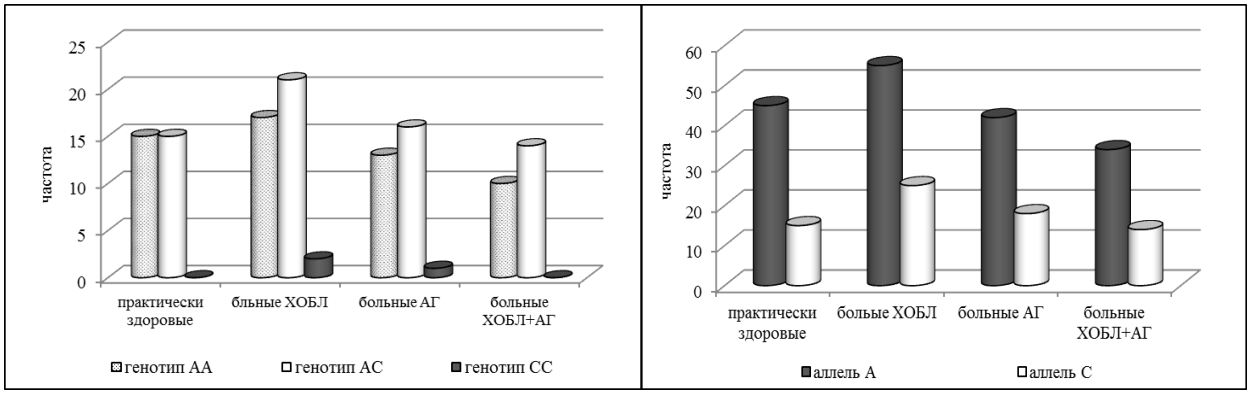
А В

Рисунок 25 – Частота распределения генотипов (А) и аллелей (В) по полиморфизму С-262Т гена каталазы у практически здоровых лиц, больных изолированной ХОБЛ, изолированной артериальной гипертонией и ХОБЛ с артериальной гипертонией



А В

Рисунок 26 – Частота распределения генотипов (А) и аллелей (В) по полиморфизму I/D гена ACE у практически здоровых лиц, больных изолированной ХОБЛ, изолированной артериальной гипертонией и ХОБЛ с артериальной гипертонией



А В

Рисунок 27 – Частота распределения генотипов (А) и аллелей (В) по полиморфизму A1166C гена AGT2RI у практически здоровых лиц, больных изолированной ХОБЛ, изолированной артериальной гипертонией и ХОБЛ с артериальной гипертонией

Не выявлено различий в частоте регистрации генотипов и аллелей по полиморфизмам G-308A гена TNF-α, C-262T гена каталазы, A1166C гена AGT2R1 у обследованных лиц. Между группами больных изолированной АГ и пациентами ХОБЛ с АГ, отмечены существенные различия в частоте встречаемости генотипов по полиморфизму C3953T гена IL-1β (χ^2 = 7,35, df = 2, p = 0,025). Различие в частоте регистрации генотипов по полиморфизму C3953T гена IL-1β между группами больных изолированной ХОБЛ и ХОБЛ с АГ (χ^2 = 9,34, df = 2, p = 0,009) так же было статистически значимым. OR вероятности формирования АГ у больных ХОБЛ жителей Астраханской области для генотипов CT+TT по полиморфизму C3953T гена IL-1β составил 2,28, ДИ 1,21:4,34. Между группами больных изолированной АГ и практически здоровыми лицами (χ^2 = 0,70, df = 2, p = 0,703) частота встречаемости генотипов по полиморфизму C3953T гена IL-1β не имела статистически значимых отличий. Распределение аллелей по полиморфизму C3953T гена IL-1β между обследованными группами существенно не отличалось.

Установлены существенные различия в частоте встречаемости генотипов и аллелей по полиморфизму I/D гена ACE между группами больных изолированной ХОБЛ и больными ХОБЛ с АГ (χ^2 = 10,0, df = 2, p = 0,004 и χ^2 = 6,38, df = 1, p = 0,012, соответственно). OR вероятности формирования АГ у больных ХОБЛ жи-

телей Астраханской области для генотипа DD по полиморфизму I/D гена ACE составил 1,83, ДИ 1,18:2,83, а для аллеля D – 1,95, ДИ 1,18:3,22. При сравнении групп пациентов с изолированной АГ и, имеющими сочетание ХОБЛ с АГ, существенных различий в распределении генотипов и аллелей по полиморфизму I/D гена ACE не выявлено (χ^2 = 0,24, df = 2, p = 0,886 и χ^2 = 0,06, df = 1, p = 0,799), так же как и между практически здоровыми лицами и больными изолированной АГ (χ^2 = 4,08, df = 2, p = 0,130 и χ^2 = 2,78, df = 1, p = 1,000).

6.4.2. Анализ ассоциации полиморфных вариантов генов IL-1β, TNF-α, каталазы, ACE, AGT2R1 у больных хронической обструктивной болезнью легких при сочетании с артериальной гипертонией с показателями цитокинового статуса, состояния системы «перекисное окисление липидов – антиоксиданты»

Данные сопоставления уровня провоспалительных цитокинов и показателей, характеризующих состояние системы оксиданты – антиоксиданты, у больных ХОБЛ в сочетании с АГ с различными генотипами по полиморфизму изучаемых генов (Таблица 53) свидетельствуют, что у носителей генотипа CT по полиморфизму C3953T гена IL-1β имеется существенно (p = 0,001) более высокое содержание ИЛ-1β в крови по сравнению с носителями генотипа CC.

У больных ХОБЛ с АГ установлен статистически значимо более высокий уровень ИЛ-1β в крови у носителей генотипа GG по полиморфизму G-308A гена TNF-α, чем у носителей генотипа GA (p = 0,026), у носителей генотипа CC по полиморфизму C-206T гена каталазы, чем у носителей генотипа CT+TT (p = 0,040) и у носителей генотипа DD по полиморфизму I/D гена ACE, чем у носителей генотипа II (p = 0,046).

Таблица 53 – Уровни провоспалительных цитокинов, малонового диальдегида, активности каталазы в крови в зависимости от полиморфизма генов у больных ХОБЛ с артериальной гипертонией (Me (Q25;Q75))

Показатель		ИЛ-1β, пг/мл	ФНО-α, пг/мл	МДА, мкмоль/л	Каталаза, мКат/л
Ген	Генотип				
IL-1β (C3953T)	CC (n=9)	56,1 (39,7;66,4)*	7,9 (0;10,3)	2,8 (2,4;2,8)*	20,8 (20,5;23,1)*
	CT (n=15)	127,9 (92,3;162,4)	25,6 (0;41,2)	3,1 (3,0;3,6)	18,7 (18,0;20,5)
TNF-α (G-308A)	GG (n=21)	91,2 (56,1;135,7)*	8,7 (0;25,6)*	2,8 (2,6;3,1)*	20,5 (19,0;22,0)*
	GA (n=3)	186,9 (127,9;194,3)	55,1 (44,9;55,3)	3,6 (3,0;4,4)	18,4 (17,1;18,6)
Каталазы (C-262T)	CC (n=3)	181,1(122,6;194,3)*	30,5 (20,2;55,1)	4,3 (4,2;4,4)*	17,8 (17,1;17,9)*
	CT+TT (n=21)	91,2 (56,1;135,7)	8,7 (0;29,9)	2,8 (2,6;3,0)	20,5 (19,0;22,0)
ACE (I/D)	II (n=2)	37,4 (35,1;39,7)	3,9 (0;7,8)	2,2 (2,1;2,4)	23,4 (23,1;23,7)
	ID (n=10)	88,3 (65,1;127,9)	9,9 (0;41,2)	2,9 (2,6;3,1)	20,5 (18,7;22,0)
	DD (n=12)	134,1 (93,2;171,8)	20,2 (4,0;34,6)	3,0 (2,8;3,7)	19,7 (18,0;20,6)
AGT2R1 (A1166C)	AA (n=10)	113,9 (85,4;135,7)	29,5 (0;44,9)	3,0 (2,4;3,6)	19,3 (18,0;23,1)
	AC (n=14)	86,8 (56,1;162,2)	8,7 (0;25,6)	2,8 (2,8;3,0)	20,5 (18,7;20,9)

* $p < 0,05$ (между группами по полиморфизму одного гена)

У больных ХОБЛ в сочетании с АГ носителей генотипа GG по полиморфизму G-308A гена TNF-α отмечен статистически значимо более низкий уровень ФНО-α в крови, чем у больных носителей генотипов GA ($p = 0,008$). Больные ХОБЛ с АГ носители генотипа CT+TT по полиморфизму C-262T гена каталазы имели активность каталазы в крови статистически значимо ($p = 0,006$) выше, а уровень МДА – ниже ($p = 0,006$) по сравнению с носителями генотипа CC. Статистически значимо более высокий уровень МДА и более низкая активность каталазы в крови выявлены у носителей генотипа GA по полиморфизму G-308A гена TNF-α по сравнению с лицами, носителями генотипа GG ($p = 0,040$ и $p = 0,032$,

соответственно) и у носителей генотипа CT по полиморфизму C3953T гена IL-1β, чем у носителей генотипа CC (p = 0,003 и p = 0,022, соответственно).

Данные изучения сопоставления уровней провоспалительных цитокинов, МДА и активности каталазы у больных изолированной АГ в зависимости от полиморфизма изучаемых генов представлены в Таблице 54.

Таблица 54 – Уровни провоспалительных цитокинов, малонового диальдегида, активности каталазы в зависимости от полиморфизма генов у больных изолированной артериальной гипертонией (Me (Q25;Q75))

Показатель		ИЛ-1β, пг/мл	ФНО-α, пг/мл	МДА, мкмоль/л	Каталаза, мКат/л
Ген	Генотип				
IL-1β (C3953T)	CC (n=21)	36,2(34,2;40,4)*	7,1 (0;10,3)	2,6 (2,3;3,0)	21,9 (19,2;23,1)
	CT+TT (n=9)	50,1 (47,3;55,8)	6,0 (0;7,5)	2,3 (2,1;2,4)	22,5 (20,7;23,9)
TNF-α (G-308A)	GG (n=20)	39,6 (34,7;46,5)	0 (0;6,6)*	2,4 (2,2;3,1)	22,6 (19,2;24,0)
	GA+AA (n=10)	40,7 (35,7;50,1)	11,3 (10,3;14,9)	2,5 (2,3;3,0)	21,9 (19,6;22,5)
Каталазы (C-262T)	CC (n=9)	41,2 (37,2;45,3)	0 (0;7,9)	3,2 (3,0;3,3)*	19,1 (19,0;19,2)*
	CT+TT (n=21)	40,1 (35,2;49,2)	7,1 (0;10,7)	2,3 (2,2;2,4)	22,9 (21,9;24,1)
ACE (I/D)	II (n=3)	43,0 (36,2;45,7)	7,9 (0;18,4)	2,6 (2,4;3,1)	20,7 (19,6;21,9)
	ID (n=14)	35,7 (32,3;47,3)	7,0 (0;10,7)	2,4 (2,3;3,0)	22,3 (19,2;23,1)
	DD (n=13)	41,2 (38,2;49,2)	6,2 (0;9,5)	2,3 (2,1;3,2)	22,3 (19,1;24,1)
AGT2R1 (A1166C)	AA (n=13)	36,2 (35,1;41,2)	0 (0;10,3)	2,6 (2,3;3,0)	21,9 (19,2;23,7)
	AC+CC (n=17)	42,3 (37,2;50,1)	7,1 (0;10,2)	2,3 (2,2;3,1)	22,1 (19,6;22,9)

* p < 0,05 (между группами по полиморфизму одного гена)

Носители генотипа CT+TT по полиморфизму C3953T гена IL-1β из группы больных изолированной АГ имели существенно более высокий (p < 0,001) уровень ИЛ-1β в крови по сравнению с носителями генотипа CC. Носители генотипа GA+AA по полиморфизму G-308A гена TNF-α имели существенно более высокий

уровень ФНО-α в крови, чем носители генотипа GG ($p < 0,001$).У лиц с изолированной АГ с генотипом CC по полиморфизму C-262T гена каталазы, в крови определялся статистически значимо более высокий уровень МДА ($p < 0,001$) и более низкая активность каталазы ($p < 0,001$) чем у пациентов с генотипами CT+TT.

6.4.3. Анализ ассоциации полиморфных вариантов генов IL-1β, TNF-α, каталазы, ACE, AGT2R1 с показателями структурного и функционального состояния сердечно-сосудистой системы у больных хронической обструктивной болезнью легких при сочетании с артериальной гипертонией

Были изучены взаимосвязи между носительством отдельных генотипов по полиморфизму генов IL-1β, TNF-α, ACE, AGT2R1 и показателями эхокардиоскопии у больных при наличии ХОБЛ ассоциированной с АГ и изолированной АГ (Таблицы 55, 56, 57). У больных ХОБЛ в сочетании с АГ носителей генотипа CT по полиморфизму C3953T гена IL-1β отмечены статистически более высокие показатели размеров ЛП, иКСР ЛЖ, иКСО ЛЖ, скорости позднего наполнения ЛЖ, СрДЛА, ОЛС и более низкий показатель ФВ ЛЖ по сравнению с носителями генотипа CC ($p = 0,030$, $p = 0,013$, $p = 0,030$, $p = 0,034$, $p = 0,022$, $p = 0,011$, $p = 0,025$ и $p = 0,032$, соответственно). В этой группе, больные с генотипом GA по полиморфизму G-308A гена TFN-α имели статистически более высокие показатели размеров ПП и СрДЛА по сравнению с носителями генотипа GG ($p = 0,026$, $p = 0,040$, $p = 0,036$, соответственно). У больных ХОБЛ с АГ носителей DD генотипа по полиморфизму I/D гена ACE величины показателя иММЛЖ было статистически значимо выше, чем у больных с генотипами II+ID ($p = 0,003$). Средняя величина E/A ЛЖ у носителей генотипа DD по полиморфизму I/D гена ACE была существенно ($p = 0,021$) ниже, по сравнению с аналогичным показателем у носителей генотипов II+ID.

Таблица 55 – Показатели эхокардиоскопии, характеризующие процессы ремоделирования левых отделов сердца, у больных ХОБЛ с АГ в зависимости от полиморфизма генов (Me (Q25:Q75))

Показатели ЭХО-КС		ЛП1, см	ЛП2, см	иКСР ЛЖ, см/м^2	иКДР ЛЖ, см/м^2	иКСО ЛЖ, мл/м^2	иКДО ЛЖ, мл/^{2}	ТЗС ЛЖ, см	ТМЖП см	ФВ ЛЖ, %	иММ ЛЖ, г/м^2	Е ЛЖ, м/с	А ЛЖ, м/с	Е/А ЛЖ	ОПСС, дин*сек *см$^{-5}$
ген	гено-тип														
IL-1β (C3953T)	CC, n=9	3,2 (2,9: 3,8)	4,0 (3,6: 4,4)	1,4 (1,4: 1,8)	2,4 (2,2: 2,6)	16,3 (12,2: 25,4)	50,1 (44,1: 63,9)	1,3 (1,2: 1,6)	1,3 (1,2: 1,6)	67,4 (60,9: 69,6)	166,0 (106,5: 203,3)	0,60 (0,59: 0,63)	0,56 (0,54: 0,60)	1,13 (0,95: 1,20)	1992,8 (1639,8: 2028,5)
	CT, n=15	3,8 (3,5: 4,1)*	4,6 (4,3: 4,9)*	1,8 (1,6: 2,0)*	2,6 (2,4: 3,1)	22,0 (19,4: 29,2)*	61,4 (45,8: 74,5)	1,3 (1,2: 1,6)	1,3 (1,2: 1,6)	60,1 (57,0: 64,0)*	175,0 (146,4: 222,7)	0,61 (0,54: 0,64)	0,63 (0,60: 0,65)*	0,95 (0,89: 1,03)	1913,3 (1477,6: 2514,5)
TNFα (G-308A)	GG, n=21	3,6 (3,3: 4,0)	4,4 (3,9: 4,7)	1,7 (1,4: 1,9)	2,6 (2,3: 2,8)	20,2 (15,7: 26,4)	57,5 (44,2: 70,5)	1,3 (1,2: 1,6)	1,3 (1,2: 1,6)	61,7 (57,8: 67,4)	166,1 (132,6: 214,4)	0,60 (0,59: 0,64)	0,60 (0,56: 0,64)	0,99 (0,94: 1,17)	1994,2 (1579,2: 2391,5)
	GA, n=3	4,2 (4,0: 4,6)	5,0 (4,5: 5,2)	1,6 (1,6: 1,9)	2,4 (2,3: 2,9)	21,4 (18,3: 27,2)	57,5 (45,8: 75,5)	1,6 (1,3: 1,6)	1,6 (1,3: 1,6)	62,7 (60,1: 64,0)	185,0 (160,0: 258,8)	0,55 (0,54: 0,61)	0,61 (0,60: 0,63)	0,92 (0,89: 0,97)	1670,6 (1356,3: 1913,3)
ACE (I/D)	II+ ID, n=12	3,6 (3,2: 4,0)	4,3 (4,0: 4,6)	1,6 (1,4: 1,9)	2,4 (2,2: 2,6)	18,3 (15,1: 26,3)	48,1 (40,4: 63,1)	1,2 (1,2: 1,3)	1,3 (1,2: 1,3)	60,8 (57,4: 66,2)	150,8 (112,3: 168,2)	0,63 (0,61: 0,68)	0,59 (0,55: 0,65)	1,07 (0,98: 1,19)	2110,4 (1831,7: 2560,7)
	DD, n=12	3,7 (3,4: 4,3)	4,7 (4,1: 5,0)	1,7 (1,6: 1,9)	2,8 (2,4: 3,0)	23,4 (19,2: 28,2)	63,2 (49,0: 74,0)	1,6 (1,3: 1,6)	1,6 (1,3: 1,6)*	62,8 (59,9: 67,0)	218,5 (175,6: 240,8)*	0,57 (0,52: 0,60)*	0,61 (0,59: 0,63)	0,93 (0,86: 0,95)*	1688,9 (1406,1: 1961,6)
AGT2R1 (A1166C)	AA, n=10	3,7 (3,4: 4,0)	4,4 (3,9: 4,6)	1,6 (1,6: 1,9)	2,5 (2,4: 2,7)	21,7 (15,7: 27,2)	59,9 (44,2: 70,5)	1,3 (1,2: 1,6)	1,3 (1,3: 1,6)	63,1 (57,0: 68,1)	163,0 (132,6: 214,4)	0,60 (0,54: 0,61)	0,59 (0,52: 0,63)	0,98 (0,89: 1,20)	2002,1 (1670,6: 2514,5)
	AC, n=14	3,7 (3,2: 4,1)	4,6 (4,0: 4,9)	1,7 (1,4: 1,9)	2,5 (2,3: 2,9)	19,7 (16,3: 26,4)	53,9 (45,8: 74,5)	1,3 (1,2: 1,6)	1,4 (1,1: 1,6)	61,3 (59,0: 65,2)	172,7 (154,5: 222,7)	0,62 (0,55: 0,68)	0,61 (0,58: 0,65)	0,96 (0,92: 1,13)	1855,9 (1456,0: 2131,2)

* - уровень различий показателя между генотипами по полиморфизму одного гена статистически значим ($p < 0,05$)

Таблица 56 – Показатели эхокардиоскопии, характеризующие процессы ремоделирования правых отделов сердца, у больных ХОБЛ с АГ в зависимости от полиморфизма генов (Me (Q25:Q75))

Показатели ЭХО-КС		ПП1, см	ПП2, см	КДР ПЖ, см	ТПС ПЖ, см	Е ПЖ, м/с	А ПЖ, м/с	Е/А ПЖ	СрДЛА, мм.рт.ст.	ЛА, см	ОЛС, дин* сек*см$^{-5}$
ген	гено-тип										
IL-1β (C3953T)	CC, n=9	3,1 (3,0: 3,3)	4,0 (3,8: 4,2)	2,3 (2,2: 2,5)	0,4 (0,4: 0,5)	0,46 (0,40:0,52)	0,34 (0,33:0,41)	1,21 (1,14:1,58)	18,0 (17,0:22,0)	1,9 (1,8: 2,2)	235,0 (207,7:238,3)
	CT, n=15	3,7 (3,4: 4,0)	4,4 (4,1: 4,8)	2,7 (2,3: 3,6)	0,5 (0,4: 0,7)	0,50 (0,45:0,51)	0,41 (0,32:0,52)	0,96 (0,90:1,67)	26,0 (21,0:34,0)*	2,6 (2,2: 3,0)	369,7 (330,3:474,5)*
TNFα (G-308A)	GG, n=21	3,4 (3,0: 3,7)	4,1 (3,9: 4,4)	2,4 (2,2: 2,9)	0,4 (0,4: 0,6)	0,49 (0,42:0,51)	0,34 (0,33:0,48)	1,21 (0,96:1,58)	22,0 (19,0:26,0)	2,2 (1,9: 2,8)	330,3 (219,5:389,2)
	GA, n=3	4,2 (3,7: 5,4)*	4,7 (4,5: 5,9)*	3,4 (2,7: 3,6)	0,6 (0,4: 0,7)	0,52 (0,39:0,62)	0,44 (0,30:0,58)	0,90 (0,89:2,07)	34,0 (29,0:40,0)*	3,0 (2,6: 3,1)	412,4 (369,7:536,4)
ACE (I/D)	II+ ID, n=12	3,3 (3,0: 3,7)	4,2 (3,8: 4,5)	2,6 (2,3: 2,7)	0,4 (0,4: 0,5)	0,50 (0,44:0,52)	0,34 (0,32:0,46)	1,34 (0,93:1,64)	21,0 (17,5:27,5)	2,0 (1,8: 2,8)	347,0 (221,4:422,1)
	DD, n=12	3,5 (3,2: 4,1)	4,2 (4,0: 4,8)	2,6 (2,3: 3,6)	0,5 (0,4: 0,7)	0,48 (0,41:0,51)	0,40 (0,33:0,51)	1,09 (0,96:1,41)	25,5 (21,5:35,0)	2,5 (2,2: 3,0)	355,4 (227,5:408,9)
AGT2R1 (A1166C)	AA, n=10	3,5 (2,9: 3,7)	4,2 (3,9: 4,5)	2,7 (2,2: 3,4)	0,4 (0,4: 0,6)	0,48 (0,40:0,50)	0,34 (0,30:0,50)	1,25 (0,90:1,67)	24,5 (21,0:29,0)	2,3 (1,9: 2,8)	366,7 (214,8:412,4)
	AC, n=14	3,4 (3,1: 3,9)	4,2 (4,0: 4,7)	2,5 (2,3: 3,5)	0,4 (0,4: 0,7)	0,50 (0,42:0,52)	0,40 (0,33:0,48)	1,18 (0,96:1,58)	22,5 (19,0:31,0)	2,3 (1,8: 3,0)	320,4 (235,0:405,5)

* - уровень различий показателя между генотипами по полиморфизму одного гена статистически значим ($p < 0,05$)

Таблица 57 – Показатели эхокардиоскопии, характеризующие процессы ремоделирования левых отделов сердца, у больных изолированной артериальной гипертонией в зависимости от полиморфизма генов (Me (Q25:Q75))

Показатели ЭХО-КС		ЛП1, см	ЛП2, см	иКСР ЛЖ, см/м^2	иКДР ЛЖ, см/м^2	иКСО ЛЖ, мл/м^2	иКДО ЛЖ, мл/м^2	ТЗС ЛЖ, см	ТМЖП см	ФВ ЛЖ, %	иММ ЛЖ, г/м^2	Е ЛЖ, м/с	А ЛЖ, м/с	Е/А ЛЖ	ОПСС, дин* сек*см$^{-5}$
ген	генотип														
IL-1β (C3953T)	CC, n=21	3,6 (3,5: 3,9)	4,4 (4,3: 4,7)	1,7 (1,5: 1,9)	2,6 (2,3: 2,7)	20,3 (13,2: 26,1)	54,8 (45,6: 58,9)	1,3 (1,0: 1,4)	1,3 (1,1: 1,4)	62,7 (56,3: 74,1)	127,3 (105,1: 173,7)	0,65 (0,60: 0,70)	0,65 (0,55: 0,70)	1,11 (0,86: 1,23)	1901,4 (1651,2: 2153,3)
	CT+ TT, n=9	3,6 (3,3: 3,8)	4,2 (4,2: 4,3)	1,9 (1,8: 2,1)	2,7 (2,5: 2,9)	25,8 (22,5: 38,6)	59,9 (50,4: 75,1)	1,2 (1,1: 1,4)	1,2 (1,2: 1,4)	55,5 (50,8: 56,3)*	138,8 (132,2: 175,3)	0,65 (0,60: 0,70)	0,60 (0,59: 0,75)	1,17 (0,75: 1,20)	1848,3 (1715,1: 2383,7)
TNFα (G-308A)	GG, n=20	3,7 (3,5: 3,9)	4,3 (4,2: 4,7)	1,8 (1,5: 2,0)	2,7 (2,3: 2,8)	23,6 (15,6: 29,9)	55,6 (42,0: 66,4)	1,3 (1,1: 1,5)	1,4 (1,2: 1,6)	57,8 (55,5: 70,0)	145,7 (116,5: 193,5)	0,70 (0,60: 0,73)	0,65 (0,60: 0,80)	1,16 (0,87: 1,22)	1845,2 (1558,6: 2268,5)
	GA+ AA, n=10	3,6 (3,2: 3,9)	4,5 (4,4: 4,7)	1,7 (1,5: 2,2)	2,6 (2,3: 2,9)	22,7 (13,2: 34,7)	55,5 (46,0: 58,9)	1,2 (0,9: 1,3)	1,0 (0,9: 1,3)	56,1 (44,4: 65,8)	124,9 (96,6: 138,8)	0,63 (0,60: 0,65)	0,63 (0,50: 0,70)	1,04 (0,83: 1,44)	2002,9 (1685,2: 2225,6)
ACE (I/D)	II, n=3	3,2 (2,8: 3,6)	4,0 (3,5: 4,5)	1,8 (1,4: 2,3)	2,3 (2,0: 2,9)	24,7 (14,8: 34,7)	45,6 (35,0: 58,9)	0,9 (0,9: 1,2)	0,9 (0,8: 1,2)	45,9 (41,1: 57,8)	96,3 (69,7: 96,6)	0,75 (0,65: 0,75)	0,60 (0,55: 0,65)	1,18 (1,15: 1,25)	2181,9 (2104,4: 2786,2)
	ID, n=14	3,7 (3,5: 3,9)	4,4 (4,3: 4,7)	1,5 (1,4: 1,7)	2,5 (2,2: 2,7)	16,6 (13,2: 21,5)	53,3 (38,4: 58,9)	1,3 (1,2: 1,4)	1,3 (1,2: 1,4)	64,9 (53,3: 74,1)	130,2 (120,0: 173,7)	0,60 (0,60: 0,70)	0,63 (0,45: 0,80)	1,14 (0,86: 1,44)	1874,8 (1591,2: 2360,4)
	DD, n=13	3,6 (3,4: 3,9)	4,4 (4,2: 4,6)	1,9 (1,8: 2,1)	2,7 (2,6: 2,9)	25,8 (24,0: 38,6)	59,9 (50,4: 69,5)	1,3 (1,1: 1,4)	1,3 (1,2: 1,6)	56,3 (55,5: 58,9)	159,3 (128,3: 187,7)	0,70 (0,65: 0,70)	0,65 (0,60: 0,75)	1,00 (0,83: 1,17)	1806,5 (1661,9: 2108,8)
AGT2R1 (A1166C)	AA, n=13	3,7 (3,6: 3,9)	4,3 (4,2: 4,5)	1,5 (1,4: 2,0)	2,6 (2,2: 2,7)	16,9 (13,2: 31,1)	51,8 (35,6: 58,5)	1,3 (1,2: 1,3)	1,3 (1,2: 1,4)	64,0 (57,8: 74,1)	122,6 (105,1: 159,3)	0,60 (0,60: 0,65)	0,60 (0,50: 0,70)	1,11 (0,83: 1,25)	1901,4 (1651,2: 2153,3)
	AC+ CC, n=17	3,5 (3,3: 3,9)	4,4 (4,2: 4,7)	1,8 (1,7: 1,9)	2,7 (2,5: 2,9)	24,7 (21,5: 28,8)	58,9 (50,4: 69,4)	1,3 (1,1: 1,4)	1,3 (1,0: 1,4)	55,5 (45,9: 62,4)	133,5 (121,4: 187,7)	0,70 (0,65: 0,75)*	0,65 (0,60: 0,75)	1,15 (0,88: 1,18)	1842,1 (1685,2: 2225,6)

* - уровень различий показателя между генотипами по полиморфизму одного гена статистически значим ($p < 0,05$)

Больные изолированной АГ, носители генотипа CT+TT по полиморфизму C3953T гена IL-1β имели статистически более низкую величину ФВ ЛЖ по сравнению с носителями генотипа CC (p = 0,014). Носители генотипа II по полиморфизму гена I/D гена ACE с изолированной АГ имели существенно более низкие показатели иММЛЖ по сравнению с лицами, имеющими генотипы ID и DD (p = 0,009, p = 0,019, соответственно).

При изучении распределения типов суточного профиля АД у больных ХОБЛ с АГ (Рисунки 28, 29) и при изолированной АГ (Рисунки 30, 31) в зависимости от состояния изучаемых полиморфизмов генов были выявлены следующие особенности. У больных ХОБЛ в сочетании с АГ имели место статистически значимые различия в частоте встречаемости генотипов по полиморфизмам C3953T гена IL-1β и I/D гена ACE в зависимости от суточного профиля систолического АД (χ^2 = 9,33, df = 2, p = 0,009 и χ^2 = 13,0, df = 4, p = 0,011, соответственно). Больные из группы ХОБЛ с АГ, имеющие суточный профиль систолического АД типа «nondippers» и «nightpeakers», все были носителями генотипа CT по полиморфизму C3953T гена IL-1β. В то же время среди лиц, имеющих суточный профиль систолического АД типа «dippers», 44,4% имели генотип CC и 55,6% – генотип CT. Среди больных ХОБЛ с АГ, имеющих суточный профиль систолического АД типа «nondippers» и «nightpeakers», не выявлено носителей генотипа II по полиморфизму I/D гена ACE, 43,8% и 25% лиц (соответственно) имели генотип ID и 56,2% и 75% (соответственно) – генотип DD. Больных ХОБЛ с АГ с суточным профилем систолического АД типа «dippers» в 50% случаев являлись носителями генотипа II, и в 50% – носителями генотипа ID (различия статистически значимы χ^2 = 10,3, df = 2, p = 0,006, по сравнению с группой больных, имеющих суточный профиль систолического АД типа «nondippers»).

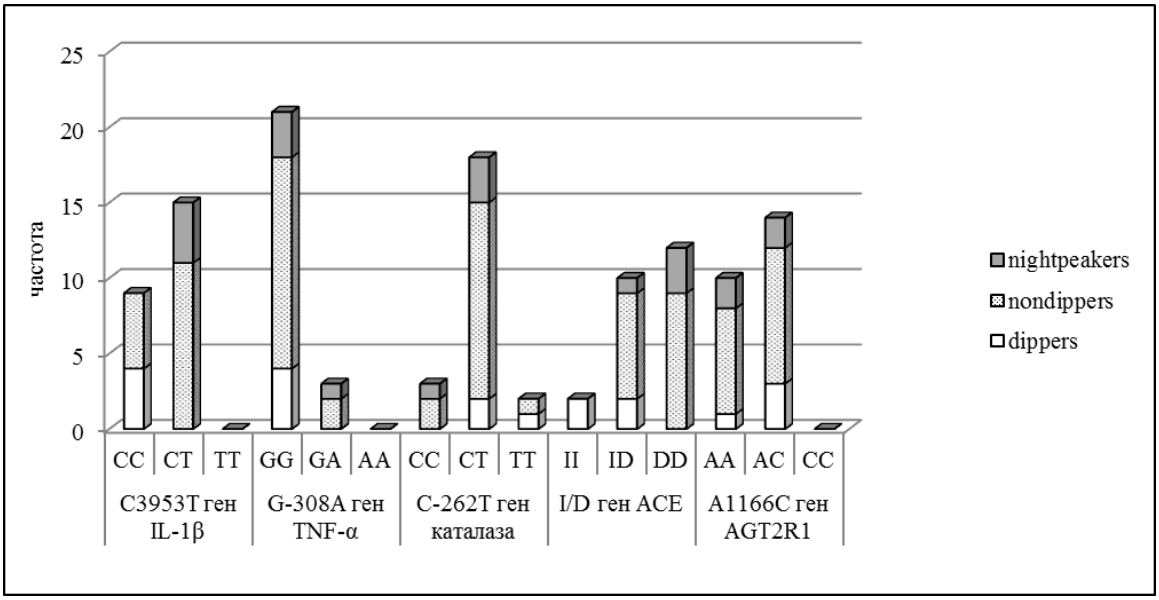


Рисунок 28 – Частота распределения суточных профилей систолического артериального давления у больных ХОБЛ в сочетании с артериальной гипертонией при различных генотипах изученных полиморфизмов

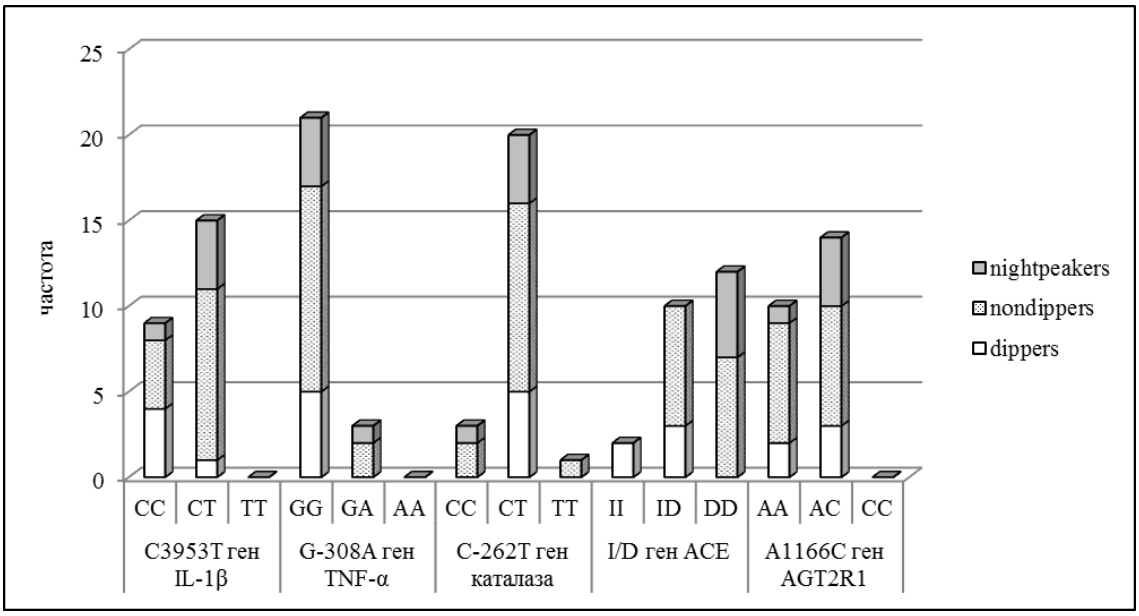


Рисунок 29 – Частота распределения суточных профилей диастолического артериального давления у больных ХОБЛ в сочетании с артериальной гипертонией при различных генотипах изученных полиморфизмов

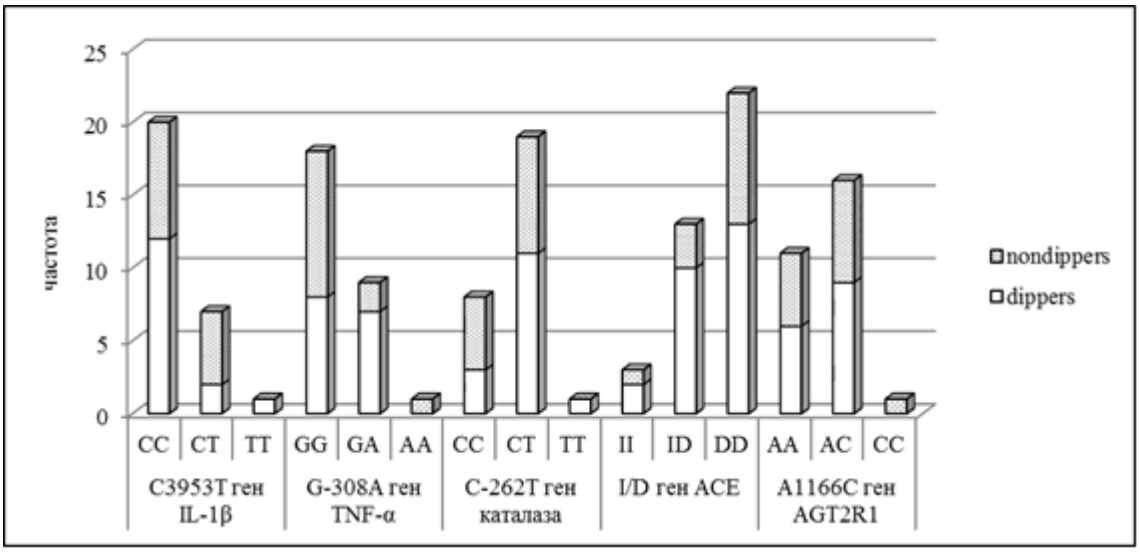


Рисунок 30 – Частота распределения суточных профилей систолического артериального давления типа nondippers и dippers у больных изолированной артериальной гипертонией при различных генотипах изученных полиморфизмов

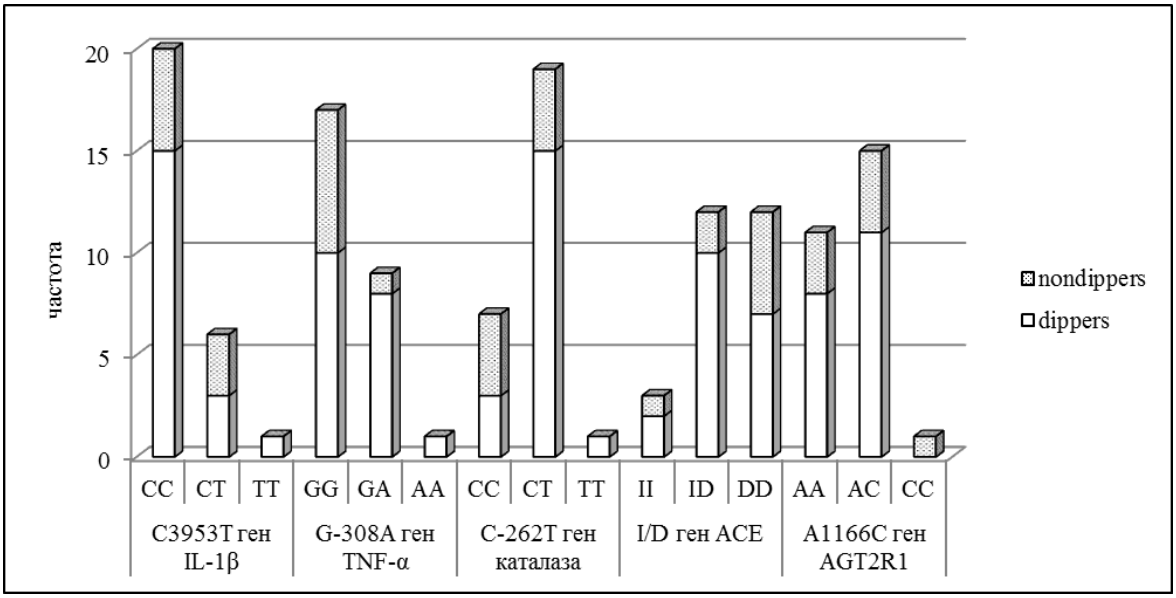


Рисунок 31 – Частота распределения суточных профилей диастолического артериального давления типа nondippers и dippers у больных изолированной артериальной гипертонией при различных генотипах изученных полиморфизмов

В группе больных ХОБЛ с АГ отмечены существенные различия в распределении генотипов по полиморфизму I/D гена ACE в зависимости от характера суточного профиля диастолического АД (χ^2 = 15,3, df = 4, p = 0,004). Среди боль-

ных этой же группы, обладающих суточным профилем диастолического АД типа «nightpeakers», не выявлено носителей генотипа II и ID по полиморфизму I/D гена ACE, а среди лиц, имеющих суточный профиль диастолического АД типа «non-dippers», 50% имели генотип ID и 50% - DD. В то же время, среди больных ХОБЛ с АГ, имеющих суточный профиль диастолического АД типа «dippers», 40% являлись носителями генотипа II и 60% – генотипа ID (различия статистически значимы как по сравнению с группой больных, имеющих суточный профиль диастолического АД типа «nondippers», $\chi^2 = 8{,}2$, df = 2, p = 0,017, так и имеющих профиль «nightpeakers», $\chi^2 = 10{,}0$, df = 2, p = 0,007).

Среди больных изолированной АГ выявлены существенные различия в частоте встречаемости генотипов по полиморфизму гена I/D только среди больных, имеющих суточный профиль систолического АД типа «dippers» и «nondippers» ($\chi^2 = 7{,}0$, df = 2, p = 0,030). У лиц, имеющих суточный профиль диастолического АД типа «nondippers», чаще встречался генотип DD.

В Таблицах 58 и 59 представлены данные о средних значениях параметров суточного мониторирования АД у больных с изолированной АГ в зависимости от характера изучаемых полиморфизмов генов свидетельствующие, что лица с генотипом CT по полиморфизму C3953T гена IL-1β имели место статистически значимо более высокие показатели СрСАДн, СрДАДн, ИВСАДн и ИВДАДн, чем с генотипами CT+TT (p = 0,005, p = 0,048, p = 0,035, p = 0,035, соответственно).

Таблица 58 – Показатели суточного мониторирования артериального давления у больных ХОБЛ с АГ в зависимости от полиморфизма генов (Me (Q25:Q75))

Показатели СМАД		СрСАДд, мм.рт.ст.	СрДАДд мм. рт.ст.	ИВ САДд, %	ИВ ДАДд, %	СрСАДн, мм.рт. ст.	СрДАДн, мм.рт. ст.	ИВ САДн, %	ИВ ДАДн, %	ВАР САДд, мм.рт. ст.	ВАР ДАДд, мм.рт. ст.	ВАР САДн, мм.рт. ст.	ВАР ДАДн, мм.рт. ст.
ген	гено-тип												
IL-1β (C3953T)	CC, n=9	152,0 (143,0: 144,0)	88,0 (87,0: 92,0)	26,0 (14,0: 64,0)	42,0 (12,0: 71,0)	125,0 (115,0: 143,0)	80,0 (70,0: 86,0)	45,0 (29,0: 71,0)	79,0 (40,0: 97,0)	15,0 (12,0: 16,0)	10,0 (10,0: 14,0	13,0 (12,0: 16,0)	10,0 (10,0: 11,0)
	CT, n=15	150,0 (147.0: 155,0)	89,0 (88,0: 90,0)	58,0 (34,0: 81,0)	43,0 (38,0: 52,0)	138,0 (131,0: 143,0)	83,0 (80,0: 89,0)	63,0 (34,0: 100,0)	89,0 (61,0: 100,0)	13,0 (12,0: 16,0)	10,0 (9,0: 12,0)	14,0 (10,0: 18,0)	10,0 (8,0: 13,0)
TNFα (G-308A)	GG, n=21	152,0 (146,0: 155,0)	89,0 (88,0: 90,0)	36,0 (26,0: 64,0)	43,0 (36,0: 52,0)	138,0 (125,0: 143,0)	81,0 (80,0: 89,0)	63,0 (34,0: 94,0)	89,0 (61,0: 100,0)	15,0 (12,0: 16,0)*	10,0 (10,0: 13,0)*	14,0 (12,0: 18,0)*	10,0 (10,0: 11,0)
	GA, n=3	149,0 (145,0: 149,0)	89,0 (87,0: 98,0)	74,0 (17,0: 90,0)	41,0 (38,0: 54,0)	133,0 (130,0: 156,0)	81,0 (80,0: 88,0)	78,0 (26,0: 100,0)	87,0 (87,0: 93,0)	9,0 (9,0: 12,0)	8,0 (8,0: 9,0)	8,0 (6,0: 11,0)	8,0 (6,0: 10,0)
ACE (I/D)	II+ID, n=12	147,0 (141,5: 156,0)	89,0 (87,0: 91,0)	31,0 (15,0: 82,5)	43,5 (36,5: 61,5)	129,0 (116,5: 141,5)	81,0 (72,0: 86,5)	41,5 (26,5: 97,0)	84,0 (41,0: 97,0)	13,0 (11,0: 17,5)	10,0 (9,0: 15,5)	13,0 (11,5: 18,0)	10,0 (8,0: 11,0)
	DD, n=12	152,0 (149,0: 155,0)	89,0 (88,0: 94,0)	59,0 (35,0: 72,5)	43,0 (25,0: 53,0)	140,0 (133,0: 143,0)	82,0 (80,0: 89,0)	63,0 (34,0: 97,0)	89,0 (74,0: 98,5)	13,5 (12,0: 16,0)	10,0 (10,0: 11,0)	14,0 (10,5: 18,0)	10,0 (9,0: 13,5)
AGT2R1 (A1166C)	AA, n=10	151,5 (146,0: 158,0)	89,5 (88,0: 92,0)	50,0 (34,0: 90,0)	45,5 (40,0: 71,0)	136,5 (131,0: 143,0)	84,5 (81,0: 89,0)	74,5 (34,0: 100,0)	90,0 (61,0: 100,0)	11,5 (9,0: 12,0)*	9,5 (9,0: 10,0)*	12,0 (10,0: 16,0)	9,0 (8,0: 11,0)
	AC, n=14	151,0 (143,0: 154,0)	88,5 (87,0: 90,0)	47,0 (17,0: 59,0)	42,0 (12,0: 52,0)	138,0 (122,0: 140,0)	80,5 (80,0: 87,0)	50,5 (29,0: 94,0)	89,0 (61,0: 94,0)	16,0 (13,0: 18,0)	11,0 (10,0: 15,0)	14,0 (13,0: 18,0	10,0 (10,0: 11,0)

* - уровень различий показателя между генотипами по полиморфизму одного гена статистически значим ($p < 0,05$)

Таблица 59 – Показатели суточного мониторирования артериального давления у больных изолированной АГ в зависимости от полиморфизма генов (Me (Q25:Q75))

Показатели СМАД		СрСАД, мм.рт. ст.	СрДАДд мм. рт.ст.	ИВ САДд, %	ИВ ДАДд, %	СрСАДн мм.рт. ст.	СрДАДн мм.рт. ст.	ИВ САДн, %	ИВ ДАДн, %	ВАР САДд мм.рт.ст.	ВАР ДАДд, мм.рт.ст.	ВАР САДн, мм.рт.ст.	ВАР ДАДн, мм.рт.ст.
ген	генотип												
IL-1β (C3953T)	CC, n=21	144,0 (138,0: 149,0)	84,0 (82,0: 88,0)	36,0 (24,0: 58,0)	26,0 (14,0: 37,0)	119,0 (118,0: 126,0)	73,0 (69,0: 74,0)	24,0 (21,0: 51,0)	42,0 (26,0: 49,0)	10,0 (10,0: 12,0)	9,0 (8,0: 10,0)	11,0 (10,0: 13,0)	9,0 (7,0: 11,0)
	CT+TT, n=9	146,0 (144,0: 153,0)	91,0 (83,0: 94,0)	70,0 (27,0: 83,0)	63,0 (28,0: 68,0)	128,0 (124,0: 142,0)*	78,0 (73,0: 100,0)*	55,0 (51,0: 89,0)*	57,0 (49,0: 90,0)*	12,0 (10,0: 13,0)	8,0 (8,0: 15,0)	15,0 (13,0: 17,0	11,0 (10,0: 11,0)
TNFα (G-308A)	GG, n=20	147,0 (138,0: 155,5)	88,0 (82,5: 95,5)	36,0 (23,5: 76,5)	37,0 (24,5: 69,5)	123,0 (118,5: 141,0)	74,0 (71,0: 84,5)	30,0 (21,5: 89,5)	45,5 (27,5: 90,0)	10,0 (11,5: 13,0)	10,0 (8,0: 13,5)	12,0 (11,0: 16,0)	9,5 (7,5: 11,0)
	GA+ AA, n=10	144,0 (138,0: 149,0)	83,0 (82,0: 86,0)	36,0 (24,0: 68,0)	22,0 (11,0: 28,0)	123,0 (118,0: 127,0)	73,0 (69,0: 74,0	24,0 (21,0: 51,0)	42,0 (41,0: 49,0)	10,0 (10,0: 12,0)	8,5 (8,0: 9,0)	11,0 (8,0: 17,0)	9,0 (6,0: 11,0)
ACE (I/D)	II, n=3	149,0 (138,0: 152,0)	86,0 (82,0: 88,0)	24,0 (22,0: 36,0)	32,0 (17,0: 37,0)	118,0 (116,0: 128,0)	74,0 (69,0: 80,0)	21,0 (13,0: 24,0)	42,0 (42,0: 84,0)	10,0 (10,0: 10,0)	7,0 (7,0: 9,0)	9,0 (8,0: 10,0)	8,0 (4,0: 9,0)
	ID, n=14	146,5 (138,0: 153,0)	87,0 (83,0: 91,0)	36,0 (17,0: 70,0)	32,0 (12,0: 61,0)	123,0 (118,0: 126,0)	73,0 (70,0: 74,0)	26,0 (22,0: 51,0)	42,0 (28,0: 49,0)	11,5 (10,0: 13,0)	9,0 (8,0: 12,0)	12,0 (10,0: 17,0)	10,0 (7,0: 11,0)
	DD, n=13	144,0 (138,0: 156,0)	84,0 (80,0: 95,0)	52,0 (26,0: 70,0)	28,0 (14,0: 71,0)	127,0 (119,0: 142,0)	74,0 (71,0: 87,0)	51,0 (21,0: 90,0)	41,0 (26,0: 90,0)	11,0 (10,0: 13,0)	10,0 (8,0: 14,0)	13,0 (11,0: 17,0)	10,0 (8,0: 11,0)
AGT2R1 (A1166C)	AA, n=13	138,0 (138,0: 149,0)	84,0 (82,0: 92,0)	27,0 (24,0: 52,0)	28,0 (17,0: 61,0)	123,0 (118,0: 128,0)	73,0 (69,0: 80,0)	24,0 (21,0: 51,0)	42,0 (26,0: 81,0)	10,0 (10,0: 11,0)	8,0 (9,0: 10,0)	11,0 (10,0: 13,0)	10,0 (7,0: 11,0)
	AC+ CC, n=17	149,0 (144,0: 156,0)	87,0 (83,0: 91,0)	58,0 (26,0: 70,0)	28,0 (14,0: 66,0)	123,0 (119,0: 137,0)	74,0 (72,0: 76,0)	51,0 (24,0: 76,0)	42,0 (37,0: 49,0)	12,0 (10,0: 13,0)	9,0 (8,0: 13,0)	13,0 (10,0: 17,0)	9,0 (6,0: 11,0)

* - уровень различий показателя между генотипами по полиморфизму одного гена статистически значим ($p < 0,05$)

Анализ данных выполненной ЛДФ у больных ХОБЛ в сочетании с АГ показал, что у носителей генотипа II по полиморфизму I/D гена ACE средние величины показателя ALF были существенно выше, по сравнению с аналогичным показателем у носителей генотипов ID и DD (0,77 ± 0,37 против 0,49 ± 0,08 и 0,42 ± 0,16, p = 0,031 и p = 0,022, соответственно).

Таким образом, по итогам проведенного исследования к особенностям фенотипа ХОБЛ в сочетании с АГ можно отнести:

- значимо более высокие средние уровни ИЛ-1β, ФНО-α, МДА и более низкая активность каталазы в крови, по сравнению с больными изолированными АГ;

- значимо более высокий уровень в крови ХС ЛПНП, чем у больных изолированной АГ;

- значимо более высокий показатель иММЛЖ, чем у больных изолированной АГ;

- значимо более высокие параметры суточного мониторирования АД: ДАДд, САДн и ДАДн, ИВСАДн, ИВДАДн по сравнению с больными изолированной АГ;

- больший процент лиц с показателем вариабельности систолического артериального давления в дневные часы, превышающим нормальные, по сравнению с больными изолированной АГ;

- преобладание патологического типа суточного профиля АД типа «nondippers», нарастание регистрации частоты типа «nightpeakers», снижение частоты регистрации типа «dippers» (как систолического, так и диастолического АД), наличие статистически значимых корреляционных связей между уровнем ИЛ-1β в крови и типом суточного профиля систолического и диастолического АД;

- снижение частоты регистрации гиперемического типа микроциркуляции и увеличение выявления спастического типа по сравнению с больными с изолированной патологией;

- наличие значимых корреляционных связей между ПМ и уровнями в крови ИЛ-1β, МДА, активностью каталазы;

- существенное уменьшение числа лиц, носителей генотипа CC полиморфного локуса C3953T гена IL-1β по сравнению с больными изолированными ХОБЛ (p = 0,022) и АГ (p = 0,035) и увеличение числа лиц, носителей генотипа DD полиморфного локуса I/D гена ACE по сравнению с больными изолированной ХОБЛ (p = 0,001).

ГЛАВА 7. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ И РЕЗУЛЬТАТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

7.1. Влияние генетических факторов на результативность стандартной бронхолитической терапии у больных изолированной хронической обструктивной болезнью легких

В последние годы при назначении лекарственной терапии все шире используется подход, ориентированный на индивидуальные генетические особенности пациента, которые предопределяют процессы метаболизма, рецепции и иммунного ответа. Генетически зависимые механизмы могут модифицироваться факторами внешней среды [194].

Медикаментозное лечение больных ХОБЛ, согласно современным представлениям, включает применение бронходилататоров, мукорегуляторов, коррекцию дыхательной недостаточности, а при обострениях заболевания и противоинфекционную терапию [73; 137; 298; 309]. Результативность лечения, воздействующего на замедление темпов прогрессирования ХОБЛ, определяется, в том числе адекватностью терапии хронического воспаления. Значимым патогенетическим звеном воспаления является оксидативный стресс, который сопровождается активацией генов воспаления, инактивацией антипротеиназ, стимуляцией секреции слизи и повышением экссудации плазмы. [298]. В литературе имеются данные свидетельствующие, что окислительный стресс способен снижать активность гистондеацетилазы в легочной ткани, вызывать повышение экспрессии генов воспаления и снижать противовоспалительную активность ряда лекарственных препаратов [86].

М-холинолитики, рекомендуемые стандартами для лечения ХОБЛ, препятствуют продукции воспалительных цитокинов, оказывая стабилизирующее действие на дыхательные пути [288]. М-холинолитик тиотропия бромид, наряду с

бронхолитическим действием, обладает рядом противовоспалительных свойств. Это подтверждается результатами, полученными в ходе выполнения плацебо контролируемого клинического исследования UPLIFT, доказавшими, что у больных ХОБЛ при долгосрочной терапии тиотропиумом бромида увеличивается продолжительность периода до первого обострения, снижается выраженность симптомов обострений и частоты госпитализаций [4; 447].

Противовоспалительные эффекты тиотропия бромида связаны как с прямым блокированием выделения ацетилхолина, так и с опосредованным механизмом, приводящим к очищению бронхиальных путей от вязкого секрета и улучшению мукоцилиарного клиренса. Противовоспалительный эффект селективных М-хлинолитиков продолжает изучаться. Применение тиотропия бромида для постоянной поддерживающей терапии при ХОБЛ вне зависимости от монотерапии или комбинированного лечения (с фиксированной комбинацией флутиказона пропионат/салметерол), сопровождается положительной динамикой биомаркеров воспаления в бронхиальных путях, повышением содержания миелопероксидазы и катионных протеинов в нейтрофилах, увеличением размера нейтрофилов и макрофагов, объема цитоплазмы этих клеток, снижением ядерно-цитоплазматического отношения [288].

Одной из задач исследования явилось по результатам комплексного анализа клинико-инструментальных показателей сопоставить эффективность длительной стандартной бронхолитической терапии у больных ХОБЛ тяжелого течения, обладающих различными генотипами по полиморфизму генов провоспалительных цитокинов и антиоксидантов.

В целом в исследование было включено 26 человек с различными генотипами по полиморфизмам C3953T гена IL-1β и C-262T гена каталазы, характеристика которых приведена в Таблицах 60 и 61.

Таблица 60 – Характеристика групп больных ХОБЛ с различными генотипами по полиморфизму C3953T гена IL-1β (M±SD)

Признак	Больные ХОБЛ с генотипом CC по полиморфизму C3953T гена IL-1β, n=15	Больные ХОБЛ с генотипом CT+TT по полиморфизму C3953T гена IL-1β, n=11	Уровень значимости, p
Пол м/ж	12/3	7/4	0,630
Возраст, лет	61,6±8,6	60,3±10,5	0,799
Индекс курения, пачек/лет	37,7±18,9	25,7±19,7	0,129
ИМТ, кг/м^2	25,2±2,2	24,4±2,4	0,362
Длительность ХОБЛ, лет	17,5±8,8	18,0±6,0	0,864
ОФВ$_1$,%	41,5±5,8	38,9±5,6	0,271
SaO$_2$, %	92,7±1,2	92,0±2,9	0,431
КДР ПЖ, см	2,8±0,6	3,1±0,6	0,327
ТПСПЖ, см	0,5±0,1	0,6±0,2	0,194

Таблица 61 – Характеристика групп больных ХОБЛ с различными генотипами по полиморфизму C-262T гена каталазы (M±SD)

Признак	Больные ХОБЛ, имевшие генотип CC по полиморфизму C-262T гена каталазы, n=9	Больные ХОБЛ, имевшие генотип CT по полиморфизму C-262T гена каталазы, n=17	Уровень значимости, p
Пол м/ж	6/3	13/4	0,943
Возраст, лет	59,6±8,4	62,1±9,8	0,523
Индекс курения, пачек/лет	32,3±18,1	32,7±21,2	0,963
ИМТ, кг/м^2	24,5±3,2	25,0±1,7	0,604
Длительность ХОБЛ, лет	18,4±8,0	17,3±7,6	0,722
ОФВ$_1$,%	39,2±5,9	41,0±5,7	0,464
SaO$_2$, %	92,3±2,2	92,4±2,1	0,929
КДР ПЖ, см	3,2±0,6	2,8±0,6	0,089
ТПСПЖ, см	0,6±0,1	0,5±0,2	0,547

Возраст больных, длительность заболевания, показатели ИМТ, ОФВ$_1$, SaO$_2$, КДР ПЖ, ТПСПЖ, в группах с различными генотипами по полиморфизмам гена IL-1β и каталазы существенно не отличались. Больные ХОБЛ, носители генотипов CT+TT по полиморфизму C3953T гена IL-1β имели более высокие уровни СрДЛА

по сравнению с пациентами, имевшими генотип CC (26,2 ± 3,2 против 23,9 ± 4,2 мм.рт.ст.).

В процессе стандартного лечения оценивали у больных значение наличия полиморфизмов генов IL-1β и каталазы на динамику таких показателей как: 1) клинические проявления ХОБЛ, 2) частота и длительность обострений; 2) параметры бронхиальной проходимости.

Таблицы 62, 63 иллюстрируют динамику изменений клинических проявлений ХОБЛ в группах пациентов с отдельными генотипами по изучаемым полиморфизмам. В целом у включенных в исследование больных ХОБЛ через 24 месяца наблюдалось уменьшение выраженности основных респираторных синдромов, РИ снизился на 0,99 ± 0,33 бала.

У пациентов с ХОБЛ носителей различных генотипов по полиморфизму C3953T гена IL-1β не установлено различий в динамике выраженности основных респираторных симптомов. Отмечена разница в динамике выраженности респираторных симптомов у лиц с различным генотипом по полиморфизму C-262T гена каталазы. Так у больных ХОБЛ с генотипом CT уже через 18 месяцев проводимой терапии наблюдали существенно более низкие баллы, характеризующие выраженность кашля ($p = 0,039$), объема мокроты ($p = 0,003$), РИ ($p = 0,042$), а через два года - и более низкие баллы, указывающие на выраженность одышки и хрипов ($p = 0,015$, $p = 0,002$, соответственно). У больных ХОБЛ с генотипом CT по полиморфизму C-262T гена каталазы, показатель РИ через 2 года стандартной бронхолитической терапии уменьшился на 1,15 ± 0,27 баллов, а с генотипом CC - на 0,69 ± 0,24 баллов по сравнению с первоначальными данными (разница статистически значима $p < 0,001$).

Через 2 года терапии среди всех больных ХОБЛ, участвовавших в исследование, величина $ОФВ_1$ снизилась на 0,3 ± 3,7%. Повышение показателя $ОФВ_1$ зафиксировано у 9 больных, снижение $ОФВ_1$ у – 16, у 1 отмечались стабильные показатели $ОФВ_1$. Среди больных, имевших увеличение показателя $ОФВ_1$, восемь

Таблица 62 – Динамика выраженности основных клинических проявлений в баллах у больных ХОБЛ с различным генотипом по полиморфизму C3953T гена IL-1β в ходе лечения (M±SD)

Симптомы, баллы	Больные, имевшие генотип CC, n=15					Больные, имевшие генотип CT+TT, n=11				
	исходное значение	через 6 месяцев	через 12 месяцев	через 18 месяцев	через 24 месяца	исходное значение	через 6 месяцев	через 12 месяцев	через 18 месяцев	через 24 месяца
Кашель	2,33± 0,49	2,13± 0,35	1,67± 0,49	1,53± 0,52	1,33± 0,49	2,45± 0,52	2,00± 0,77	1,55± 0,52	1,27± 0,47	1,27± 0,65
Объем мокроты	1,73± 0,70	1,53± 0,64	1,33± 0,49	1,13± 0,52	1,07± 0,46	2,18± 0,87	1,64± 0,50	1,45± 0,52	1,00± 0,45	1,00± 0,45
Хрипы	2,27± 0,70	1,60± 0,51	1,47± 0,64	1,33± 0,49	1,13± 0,74	2,27± 0,65	1,82± 0,60	1,64± 0,50	1,55± 0,52	1,00± 0,77
Одышка	1,93± 0,80	1,80± 0,68	1,67± 0,62	1,47± 0,64	1,20± 0,86	2,18± 0,75	2,00± 0,63	1,64± 0,50	1,54± 0,52	1,27± 0,90
РИ	2,07± 0,50	1,77± 0,36	1,53± 0,43	1,37± 0,41	1,18± 0,50	2,27± 0,44	1,86± 0,36	1,57± 0,30	1,34± 0,36	1,14± 0,54

Таблица 63 – Динамика выраженности основных клинических проявлений в баллах у больных ХОБЛ с различным генотипом по полиморфизму С-262Т гена каталазы в ходе лечения (M±SD)

Симптомы, баллы	Больные, имевшие генотип СС, n=9					Больные, имевшие генотип СТ, n=17				
	исходное значение	через 6 месяцев	через 12 месяцев	через 18 месяцев	через 24 месяца	исходное значение	через 6 месяцев	через 12 месяцев	через 18 месяцев	через 24 месяца
Кашель	2,56±0,53	2,22±0,44	1,89±0,33	1,78±0,44	1,67±0,50	2,29±0,47	2,00±0,61	1,47±0,51	1,24±0,44*	1,12±0,49*
Объем мокроты	2,00±0,71	1,78±0,67	1,56±0,53	1,44±0,53	1,33±0,50	1,88±0,21	1,47±0,51	1,29±0,47	0,88±0,53*	0,88±0,33*
Хрипы	2,44±0,73	1,89±0,33	1,78±0,67	1,67±0,50	1,67±0,50	2,18±0,64	1,59±0,62	1,41±0,51	1,29±0,47	0,76±0,66*
Одышка	2,22±0,83	2,11±0,78	1,89±0,60	1,78±0,67	1,78±0,67	1,94±0,75	1,76±0,56	1,53±0,51	1,35±0,49	0,94±0,83*
РИ	2,31±0,58	2,00±0,38	1,78±0,44	1,67±0,40	1,61±0,44	2,07±0,41	1,71±0,31*	1,43±0,28*	1,19±0,26*	0,92±0,37*

*- различия достоверны $p < 0,05$ по сравнению с аналогичным показателем у больных, имевших генотип СС (кашель $p = 0,039$, $p = 0,006$, $p = 0,012$, мокрота $p = 0,003$, $p = 0,011$, хрипы $p = 0,002$, одышка $p = 0,015$, РИ $p = 0,042$, $p = 0,019$, $p = 0,001$, $p < 0,001$)

являлись носителями генотипа CT по полиморфизму C-262T гена каталазы, при этом у 5 имелось сочетание с генотипом CC по полиморфизму C3953T гена IL-1β. Сравнительные данные изменений показателя ОФВ$_1$ на фоне стандартного лечения в группах больных с различными генотипами по полиморфизмам C3953T гена IL-1β и C-262T гена каталазы представлены в Таблицах 64, 65.

Таблица 64 – Влияние полиморфизма C3953T гена IL-1β на показатель ОФВ$_1$ у больных ХОБЛ на фоне длительной стандартной терапии

Группы больных	Исходное значение ОФВ$_1$	Показатель ОФВ в ходе наблюдения (M±SD)				Изменения ОФВ$_1$ (%) от исходного уровня			
		6 мес.	12 мес.	18 мес.	24 мес.	6 мес.	12 мес.	18 мес.	24 мес.
Генотип CC (n=15)	41,5± 5,8	42,0± 6,0	41,9± 6,5	41,3± 7,4	41,1± 7,7	0,5± 1,1	0,5 ±2,2	-0,5 ±2,8	-0,4 ±3,7
Генотип CT+TT (n=11)	38,9± 5,6	39,5± 5,6	39,0± 6,4	38,8± 7,5	38,7± 8,4	0,5± 0,9	0,1± 1,8	-0,1 ±2,9	-0,2 ±4,0
Уровень значимости, p	0,271	0,286	0,264	0,413	0,468	0,977	0,648	0,615	0,887

Таблица 65 – Влияние полиморфизма C-262T гена каталазы на показатель ОФВ$_1$ у больных ХОБЛ на фоне длительной стандартной терапии

Группы больных	Исходное значение ОФВ$_1$	Показатель ОФВ в ходе наблюдения (M±SD)				Изменения ОФВ$_1$ (%) от исходного уровня			
		6 мес.	12 мес.	18 мес.	24 мес.	6 мес.	12 мес.	18 мес.	24 мес.
Генотип CC(n=9)	39,2± 5,9	39,3± 6,3	38,2± 6,3	37,0± 6,6	36,3± 7,0	0,1± 0,9	-1,0 ±1,5	-2,2 ±2,1	-2,9 ±2,9
Генотип CT (n=17)	41,0± 5,7	41,8± 5,7	42,0± 6,4	41,9± 7,3	42,1± 7,8	0,8± 1,0	1,0± 1,9	0,5± 2,7	1,1± 3,5
Уровень значимости, p	0,464	0,327	0,163	0,104	0,079	0,126	0,013	0,014	0,008

У больных ХОБЛ тяжелого течения, носителей генотипа CT по полиморфизму C-262T гена каталазы в ходе проводимого лечения темпы снижения $ОФВ_1$ через 12, 18 и 24 месяцев были статистически ниже, чем у лиц с генотипом CC. Не выявлено различий в динамике показателей $ОФВ_1$ на фоне лечения у больных ХОБЛ в зависимости от полиморфизма C3953T гена IL-1β.

Полученные данные могут быть объяснены тем фактом, что лица с генотипом CC и CT по полиморфизму C-262T гена каталазы имеют первоначально различную активность каталазы. Нами отмечено, что обследованные больные ХОБЛ с генотипом CT имели существенно более высокий уровень активности каталазы в крови, по сравнению с активностью данного фермента у пациентов с генотипом CC ($p < 0,001$). Представленные в литературе данные по изучению взаимосвязи полиморфизма C-262T гена каталазы с активностью фермента при различной патологии противоречивы [22; 226; 227].

7.2. Влияние генетических факторов на результативность стандартной бронхолитической терапии в сочетании с антагонистом рецептора ангиотензина II у больных хронической обструктивной болезнью легких, осложненной хроническим легочным сердцем

В отечественной литературе имеются сведения о результатах успешного длительного систематического лечения больных ХОБЛ и ХЛС антагонистами рецептора ангиотензина II [105; 230]. Эти препараты обеспечивают более полную и специфическую блокаду нежелательных эффектов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Для них также характерна хорошая переносимость.

В последние годы при определении эффективности фармакотерапии ХСН все чаще рассматриваются генетические особенности пациента [322]. Это относится и к полиморфизму генов ангиотензиногена, ангиотензин превращающего фермента и рецептора ангиотензина II 1-го типа. Для гена рецептора ангиотензина

II наиболее изучена мутация A1166C, которая может иметь значение в вариабельности ответа на назначение блокаторов рецептора ангиотензина II (сартанов).

Так, в работе Смирновой М.Д. [258] было изучено влияние полиморфизма гена ATIIRI на эффективность терапии ирбесартаном у больных гипертрофической кардиомиопатией и гипертонической болезнью. Отмечен достоверный положительный эффект в виде регресса гипертрофии только у носителей генотипа AA больных гипертрофической кардиомиопатией по полиморфизму A1166C гена ATR1. Было выявлено, что носители генотипа AA ATR1 больные гипертонической болезнью более чувствительны к гипотензивному влиянию ирбесартана, но не к их влиянию на регресс гипертрофии левого желудочка. Доказана высокая эффективность ирбесартана в плане регресса гипертрофии левого желудочка у носителей аллеля C ATR1, независимо от гипотензивного эффекта препарата. В исследовании Курбановой Д.Р. [164] у больных гипертонической болезнью степень снижения иММЛЖ на фоне 12-ти недельной терапии эпросартаном с учетом носительства A1166C полиморфного маркера гена AT1R, достоверно не различалась.

Одной из задач нашего исследования стала оценка эффективности длительной стандартной бронхолитической терапии в сочетании с ингибитором рецепторов ангиотензина II у больных ХОБЛ, осложненной ХЛС, имеющих различные генотипы по полиморфизму генов IL-1β, каталазы, антагониста рецепторов ангиотензина II по результатам комплексного анализа клинико-инструментальных показателей.

Характеристика групп больных ХОБЛ на начало исследования с разными генотипами по полиморфизмам C3953T гена IL-1β, C-262T гена каталазы, A1166A гена AGT2R1 представлена в Таблицах 66, 67, 68.

Таблица 66 – Характеристика групп больных ХОБЛ с различными генотипами по полиморфизму C3953T гена IL-1β на начало исследования (Me (Q25:Q75))

Признак	Больные, имевшие генотип CC по полиморфизму C3953T гена IL-1β (n=12)	Больные, имевшие генотип CT и TT по полиморфизму C3953T гена IL-1β (n=15)	Уровень значимости, p
Возраст, лет	60,0 (53,5;64,0)	63,0 (57,0;65,0)	0,464
Пол м/ж	10/2	13/2	0,611
Длительность ХОБЛ, лет	15,0 (12,5;19,5)	20,0 (10,0;21,0)	0,464
Индекс курения, пачек/лет	37,5 (26,5;47,5)	40,0 (20,0;46,0)	0,942
ИМТ, кг/м^2	24,0 (21,3;28,2)	23,8 (22,7;27,1)	0,922
ОФВ$_1$,%	30,5 (27,0;41,0)	32,0 (26,0;36,0)	0,942
SaO_2, %	91,0 (87,5;92,5)	89,0 (89,0;92,0)	0,903
Тест с 6-минутной ходьбой, м	602,1 (550,9;624,9)	568,7 (503,0;604,4)	0,242
ФВ ЛЖ, %	58,5 (57,0;59,0)	58,0 (57,0;58,0)	0,438
АДс, мм.рт.ст.	135,0 (125,0;140,0)	130,0 (120,0;165,0)	0,393
АДд. мм.рт.ст.	80,0 (80,0;0,0)	80,0 (70,0;90,0)	1,000
КДР ПЖ, см	3,6 (3,2;3,9)	3,6 (3,1;3,8)	0,714
ТПСПЖ, см.	0,75 (0,60;0,80)	0,70 (0,70;0,80)	0,807
иММЛЖ	110,4 (102,9;145,9)	132,7 (102,0;185,0)	0,354

Таблица 67 – Характеристика групп больных ХОБЛ с различными генотипами по полиморфизму C-262T гена каталазы на начало исследования (Me (Q25;Q75))

Признак	Больные, имевшие генотип CC по полиморфизму C-262T гена каталазы(n=9)	Больные, имевшие генотип CT по полиморфизму C-262T гена каталазы (n=18)	Уровень значимости, p
Возраст, лет	59,0 (55,0;64,0)	63,0 (54,0;69,0)	0,341
Пол м/ж	7/2	16/2	0,943
Длительность ХОБЛ, лет	19,0 (15,0;20,0)	15,0 (10,0;21,0)	0,504
Индекс курения, пачек/лет	30,0 (18,0;50,0)	44,5 (30,0;45,0)	0,487
ИМТ, кг/м^2	25,0 (22,6;27,6)	23,6 (21,0;27,1)	0,537
ОФВ$_1$,%	33,0 (26,0;40,0)	29,5 (28,0;36,0)	0,719
SaO_2, %	92,0 (91,0;93,0)	89,0 (88,0;92,0)	0,099
Тест с 6-ти минутной ходьбой, м.	595,3 (557,6;607,6)	575,7 (503,0;624,6)	0,471
ФВ ЛЖ, %	59,0 (58,5;59,5)	58,0 (57,0;59,0)	0,111
СрДЛА, мм.рт.ст.	30,0 (25,0;34,0)	30,5 (27,0;36,0)	0,625
АДс, мм.рт.ст.	140,0 (130,0;145,0)	130,0 (120,0;145,0)	0,837
АДд, мм.рт.ст.	80,0 (80,0;90,0)	80,0 (80,0;80,0)	0,918
КДР ПЖ, см	3,6 (3,4;3,7)	3,6 (3,0;3,9)	0,877
ТПСПЖ, см	0,70 (0,60;0,70)	0,75 (0,70;0,80)	0,054
иММЛЖ	111,0 (103,6;160,2)	135,7 (102,0;166,1)	0,877

Таблица 68 – Характеристика групп больных ХОБЛ с различными генотипами по полиморфизму A1166C гена AGT2R1 на начало исследования (Me (Q25;Q75))

Признак	Больные, имевшие генотип AA по полиморфизму A1166C гена AGT2R1 (n=16)	Больные, имевшие генотип AC по полиморфизму A1166C гена AGT2R1 (n=11)	Уровень значимости, p
Возраст, лет	61, 0 (56,0;64,5)	62,0 (53,0;65,0)	0,955
Пол м/ж	13/3	10/1	0,624
Длительность ХОБЛ, лет	16,5 (10,0;20,0)	15,0 (15,0;23,0)	0,468
Индекс курения, пачек/лет	38,0 (19,0;47,5)	45,0 (28,0;46,0)	0,516
ИМТ, кг/м^2	25,1 (22,2;27,8)	23,4 (20,8;27,5)	0,372
ОФВ$_1$,%	32,5 (29,0;43,0)	28,0 (23,0;35,0)	0,109
SaO_2, %	91,5 (88,5;93,5)	89,0 (88,0;92,0)	0,569
Тест с 6-ти минутной ходьбой,	576,9(506,2;616,4)	579,9 (557,6;624,6)	0,634
ФВ ЛЖ, %	58,0 (57,0;59,0)	58,0 (57,0;59,0)	0,297
СрДЛА, мм.рт.ст.	29,5 (26,0;35,0)	34,0 (226,0;36,0)	0,499
АДс	130,0(120,0;142,5)	140,0 (130,0;150,0)	0,538
АДд	80,0 (75,0;85,0)	80,0 (80,0;90,0)	0,266
КДР ПЖ, см	3,7 (3,2;3,8)	3,5 (3,1;4,1)	0,872
ТПСПЖ, см	0,8 (0,7;0,8)	0,7 (0,6;0,7)	0,157
иММЛЖ	104,2(101,7;131,8)	154,7 (138,7;184,0)	0,126

У больных с генотипом CC+TT по полиморфизму C3953T гена IL-1β при включении в исследование отмечены более высокие цифры СрДЛА по сравнению с носителями генотипа CC (32,0 (28,0;40,0) против 29,5 (24,0;34,0) мм.рт.ст.). В Таблицах 69, 70, 71 представлены изменения выраженности основных клинических проявлений под влиянием терапии у лиц с разными генотипами по полиморфизмам C-262T гена каталазы, C3953T гена IL-1β, и A1166C гена AGT2R1.

У больных ХОБЛ при проведении комплексного лечения через 24 месяца имело место улучшение клинического течения заболевания, о чем свидетельствовало снижение РИ (в среднем на 42,1%), увеличение толерантности к физической нагрузке (в среднем на 4,6%), снижение СрДЛА в среднем на 3,6%. У 24 пациентов при включении в исследование были выявлены признаки нарушения диастолической функции правого желудочка, через два года на фоне приема лозартана у 11 из них диастолическая дисфункция правого желудочка не зафиксирована.

Таблица 69 – Динамика (Δ,%) показателей на фоне комплексной терапии с включением лозартана у больных ХОБЛ с различным генотипом по полиморфизму C3953T гена IL-1β (Me (Q25;Q75))

Показатели	Больные с генотипами CT+TT по полиморфизму C3953T гена ИЛ-1β, n=12		Больные с генотипом CC по полиморфизму C3953T гена ИЛ-1β, n=15		P_{1-2} через 12 мес.	P_{1-2} через 24 мес.
	через 12 мес.	через 24 мес.	через 12 мес.	через 24 мес.		
РИ	-27,3 (-33,3;-21,1)	-47,7 (-52,3;-33,3)	-30,0 (-36,4;-11,1)	-40,0 (-50,0;-33,3)	0,996	0,430
$ОФВ_{1,}$%	-1,2 (-4,0;1,6)	-4,2 (-9,0;3,4)	0 (-3,6;0)	-4,5 (-7,7;0)	0,607	0,877
Проба с 6–минутной ходьбой, м	-0,5 (-3,6;3,0)	4,3 (-3,9;6,9)	2,4 (-1,7;4,8)	4,8 (1,2;16,1)	0,171	0,375
КДР ПЖ, см	0 (-3,9;0)	-2,6 (-7,3;2,6)	0 (-2,6;2,6)	2,6 (-5,1;4,7)	0,126	0,223
ТПС ПЖ, мм	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (-14,3;0)	0 (-14,3;14,3)	0,349	0,988
СрДЛА, мм.рт.ст.	0 (-5,0;0)	-4,4 (-12,0;5,9)	-3,6 (-6,7;0)	-5,9 (-10,3;4,8)	0,568	0,848
Е/А ПЖ	0,3 (-4,7;7,2)	-2,3 (-20,5;9,0)	2,3 (-3,7;7,2)	12,3 (-14,3;17,1)	0,883	0,268

Таблица 70 – Динамика (Δ,%) показателей на фоне комплексной терапии с включением лозартана у больных ХОБЛ с различным генотипом по полиморфизму C-262T гена каталазы (Me (Q25;Q75))

Показатели	Больные с генотипом CC по полиморфизму C-262T гена каталазы, n=9		Больные с генотипом CT по полиморфизму C-262T гена каталазы, n=18		P_{1-2} через 12 мес.	P_{1-2} через 24 мес.
	через 12 мес.	через 24 мес.	через 12 мес.	через 24 мес.		
РИ	-27,3 (-36,4;-9,1)	-33,3 (-44,4;-27,3)	-30,0 (-33,3;-22,2)	-47,7 (-55,6;-37,5)	0,621	0,005
$ОФВ_{1,}$%	-4,0 (-6,5;0)	-8,0 (-12,5;-2,9)	0 (-2,3;2,3)	-3,0 (-6,3;3,4)	0,010	0,007
Проба с 6–минутной ходьбой, м.	3,9 (1,2;4,7)	5,9 (1,7;6,9)	0,6 (-3,6;2,5)	3,6 (0;16,2)	0,056	0,353
КДР ПЖ, см	0 (0;0)	-2,5 (-2,8;2,9)	0 (-5,3;0)	-2,6 (-7,9;3,3)	0,254	0,297
ТПС ПЖ, мм	0 (-14,3;0)	0 (-14,3;0)	0 (-12,5;0)	0 (-12,5;12,5)	0,296	0,437
СрДЛА, мм.рт.ст.	0 (-5,6; 0)	-4,3 (-10,3;5,9)	-2,8 (-5,9;0)	-6,4 (-11,1;4,8)	0,759	0,688
Е/А ПЖ	0 (-6,5; 4,6)	-19,2 (-23,6;14,3)	2,1 (-3,7;7,2)	3,5 (-6,7;15,9)	0,201	0,247

Таблица 71 – Динамика (Δ,%) показателей на фоне комплексной терапии с включением лозартана у больных ХОБЛ с различным генотипом по полиморфизму A1166C гена AGT2R1 (Me (Q25;Q75))

Показатели	больные с генотипом АА по полиморфизму A1166C гена AGT2R1 (n=16)		больные с генотипом АС по полиморфизму A1166C гена AGT2R1 (n=11)		P_{1-2} через 12 мес.	P_{1-2} через 24 мес.
	через 12 мес.	через 24 мес.	через 12 мес.	через 24 мес.		
РИ	-30,0 (-38,2;-26,1)	-44,4 (-50,0;-36,4)	-25,0 (-33,3;-11,1)	-37,5 (-55,5;-33,3)	0,091	0,772
$ОФВ_1$,%	0 (-3,2;1,1)	-3,1 (-8,4;1,7)	-2,3 (-4,0;0)	-5,7 (-7,7;3,3)	0,715	0,697
Проба с 6–минутной ходьбой, м.	3,3 (-2,6;4,7)	6,4 (-1,9;18,2)	0 (-2,9;2,4)	2,3 (-7,8;5,0)	0,288	0,037
КДР ПЖ, см	-1,3 (-5,4;0)	-4,2 (-8,5;-2,6)	0 (0;2,6)	3,1 (2,1;5,6)	0,043	0,005
ТПС ПЖ, мм.	-13,4 (-14,3;0)	-12,5 (-14,3;0)	0 (0;0)	12,5 (0;16,7)	0,001	0,001
СрДЛА, мм.рт.ст.	-3,4 (-6,8;0)	-8,6 (-13,1;0,2)	0 (-5,6;4,3)	2,6 (-5,9;7,7)	0,095	0,027
Е/А ПЖ	2,1 (-5,6;7,3)	0,9 (-19,7;16,7)	0,4 (-3,7;7,1)	3,7 (-6,7;12,3)	0,692	0,764

Не установлено статистически значимых различий в динамике параметров эхокардиоскопии на фоне используемой терапии у лиц с различными генотипами по полиморфизмам C3953T гена IL-1β и C-262T гена каталазы. В то же время больные с генотипом АА по полиморфизму A1166C гена AGT2R1, через 18 месяцев бронхолитической терапии с добавлением лозартана имели существенное снижение величин КДР ПЖ (p = 0,043), ТПСПЖ (p = 0,001) и СрДЛА (p = 0,095), а через 24 месяца – существенное повышение показателя теста с 6-ти минутной ходьбой по сравнению с теми больными, которые были с генотипом АС.

Таким образом, данный раздел исследования подтвердил, что длительная терапия ХОБЛ, включая осложненные ХЛС формы, с применением современных бронхолитических средств (тиотропия бромид) и сартанов (лозартан) уменьшает выраженность респираторных синдромов, улучшает показатели структурно-функционального состояния миокарда. Анализ эффективности длительной стан-

дартной терапии, в зависимости от наличия у больных разных генотипов C-262T гена каталазы и A1166C гена AGT2R1, выявиил определенные закономерностии. Так лучше результат был получен в группах больных с генотипом CT по полиморфизму C-262T гена каталазы и генотипом AA по полиморфизму A1166C гена AGT2R1.

ГЛАВА 8. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНОГО РИСКА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Оценка генетических маркеров в качестве прогностических факторов у больных ХОБЛ с использованием методов статистического анализа является перспективным направлением.

Для изучения возможного влияния ряда изученных факторов на риск развития сердечно - сосудистой патологии (ХЛС, ИБС, АГ) у больных ХОБЛ использовался метод бинарной логистической регрессии. Наиболее значимые предикторы отбирались путем многофакторного пошагового регрессионного анализа. Относительный вклад отдельных предикторов оценивали статистикой Вальда. Критерием согласия реального распределения наблюдений выступал процент правильной переклассификации.

Для построения модели прогноза развития ХЛС у больных ХОБЛ была использована выборка больных из 76 пациентов, имевших полный набор предикторов. Из них I группу составили 39 человек без ХЛС, II группу – 37 человек, у которых течение ХОБЛ осложнилось развитием ХЛС. По результатам многофакторного регрессионного анализа из изучаемых признаков выделены наиболее значимые независимые предикторы для прогнозирования ХЛС:

– полиморфизм гена ACE,

- полиморфизм гена AGT2R1,

- SDNNi.

В Таблице 72 приведены данные о прогностической значимости факторов, включённых в модель прогноза ХЛС у больных ХОБЛ.

Таблица 72 – Прогностическая значимость факторов, включённых в модель формирования хронического легочного сердца у больных ХОБЛ

Независимые признаки и их градации	b	St. error	Wald Chi-Square	p	OR	95% ДИ
Генотип по полиморфизму I/D гена ACE	1,572	0,568	7,666	0,006	4,816	1,55-14,94
SDNNi	-0,085	0,029	8,627	0,003	0,919	0,87-0,97
Генотип по полиморфизму A1166C гена AGT2R1	-1,858	0,599	9,641	0,002	0,156	0,05-0,51
Константа	3,701	1,787	4,288	0,038		

Примечание: b – коэффициент регрессии; St. error –стандартная ошибка; Wald Chi-Square - χ^2 Вальда; p – уровень значимости; OR – отношение шансов.

Результатом проведенного анализа явилось построение модели индивидуального прогнозирования риска развития ХЛС при ХОБЛ. Логит-модель прогнозирования формирования ХЛС при ХОБЛ описывается уравнением логистической регрессии:

Logit (ХЛС) = 3,701 + 1,572 × генотип по полиморфизму I/D гена ACE -0,085 × SDNNi -1,858 × генотип по полиморфизму A1166C гена AGT2R1

Вероятность развития ХЛС у конкретного больного можно определить по формуле: $P = e^Y / (1 + e^Y)$

где P – вероятность наступления события; e – 2,71828 (математическая константа Эйлера), y - натуральный логарифм отношения шансов для изучаемого события, вычисляемый по предложенной выше логит-модели.

Конечная модель прогноза формирования ХЛС при ХОБЛ выглядит следующим образом:

$$P = 2{,}71828^{(3{,}701 + 1{,}572 \text{ x генотип по полиморфизму I/D гена ACE } -0{,}085 \text{ x SDNNi } - 1{,}858 \text{ x генотип по полиморфизму A1166C гена AGT2R1})} /(1+ 2{,}71828^{((3{,}701 + 1{,}572 \text{ x генотип по полиморфизму I/D гена ACE } -0{,}085 \text{ x SDNNi } -1{,}858 \text{ x генотип по полиморфизму A1166C гена AGT2R1})}$$

При этом:

«Генотипов по полиморфизму I/D гена ACE» принимается равным 1, если у пациента генотип II, 2 – если генотип ID и 3 – если генотип DD.

«Генотипов по полиморфизму A1166C гена AGT2R1 принимается равным 1, если у пациента генотип AA, 2 – если генотип AC, 3 – если генотип CC.

P < 0,5 (<50%) указывает на низкий риск развития ХЛС, p > 0,5 (>50%) – на высокий.

В Таблице 73 представлены результаты противопоставления наблюдаемых показателей принадлежности к группам ХОБЛ с ХЛС и ХОБЛ без ХЛС предсказанным показателям на основе рассчитанной модели.

Таблица 73 – Результаты переклассификации

Наблюдаемые показатели	Предполагаемые		
	Присоединение ХЛС		Процент верных прогнозов
	нет	да	
ХОБЛ без ХЛС	32	7	82,1
ХОБЛ с ХЛС	7	30	81,1

Для модели прогнозирования ХЛС у больных ХОБЛ p в целом составило < 0,001, χ^2 = 40,5. Коэффициент конкордации 81,6%. Чувствительность модели 81,1%, специфичность 82,1%,

Для построения модели прогноза развития ИБС у больных ХОБЛ была использована выборка больных из 76 пациентов, имевших полный набор предикторов. Из них I группу составили 40 больных ХОБЛ без ИБС, II группу – 36 человек, у которых ХОБЛ сочеталась с ИБС. По результатам многофакторного регрессионного анализа из изучаемых признаков идентифицированы наиболее значимые независимые предикторы для прогнозирования ИБС – длительность ХОБЛ, ИМТ, полиморфизм e2/e3/e4 APO-E, полиморфизм G-308Агена TNF-α. В Таблице 74 приведены данные о прогностической значимости факторов, включённых в модель прогноза ИБС у больных ХОБЛ.

Таблица 74 – Прогностическая значимость факторов, включённых в модель формирования ИБС у больных ХОБЛ

Независимые признаки и их градации	b	St. error	Wald Chi-Square	p	OR	95% ДИ
ИМТ	0,224	0,098	5,274	0,022	1,251	1,03-1,52
Генотип по полиморфизму e2/e3/e4 гена APO-E	1,199	0,510	5,534	0,019	3,319	1,20-9,18
Длительность ХОБЛ	0,103	0,040	6,678	0,010	1,109	1,02-1,20
Генотип по полиморфизму G-308A гена TNF-α	1,550	0,571	7,383	0,007	4,714	1,51-14,71
Константа	-11,24	3,342	11,318	0,001		

Примечание: b – коэффициент регрессии; St. error –стандартная ошибка; Wald Chi-Square - χ^2 Вальда; p – уровень значимости; OR – отношение шансов.

Результатом проведенного анализа явилось построение модели индивидуального прогнозирования риска развития ИБС при ХОБЛ. Логит-модель прогнозирования формирования ИБС при ХОБЛ описывается уравнением логистической регрессии:

Logit (ИБС) = - 11,24 + 0,103 × длительность ХОБЛ + 0,098 × ИМТ + 1,199 × генотип по полиморфизму e2/e3/e4 гена APO-E + 1,550 x генотип по полиморфизму G-308A гена TNF-α

Вероятность развития ИБС у конкретного больного можно определить по формуле: $P = e^Y / (1 + e^Y)$

где P – вероятность наступления события; e – 2,71828 (математическая константа Эйлера), y - натуральный логарифм отношения шансов для изучаемого события, вычисляемый по предложенной выше логит-модели.

Конечная модель прогноза формирования ИБС при ХОБЛ выглядит следующим образом:

$$P = 2{,}71828^{(-11{,}24 + 0{,}103 \times \text{длительность ХОБЛ} + 0{,}224 \times \text{ИМТ} + 1{,}199 \times \text{генотип по полиморфизму e2/e3/e4 гена APO-E} + 1{,}550 \times \text{генотип по полиморфизму G-308A гена TNF-}\alpha)} / (1 + 2{,}71828^{(-11{,}24 + 0{,}103 \times \text{длительность ХОБЛ} + 0{,}224 \times \text{ИМТ} + 1{,}199 \times \text{генотип по полиморфизму e2/e3/e4 гена APO-E} + 1{,}550 \times \text{генотип по полиморфизму G-308A гена TNF-}\alpha)})$$

При этом:

«Генотип по полиморфизму e2/e3/e4 гена APO-E принимается равным 1, если у пациента генотип e3e3, 2 – если генотип e3e4, 3 – если генотип e2e3, 4 – если генотип e4e4.

«Генотип по полиморфизму G-308A гена TNF-α» принимается равным 1, если у пациента генотип GG, 2 – если генотип GA и 3 – если генотип AA.

P < 0,5 (<50%) указывает на низкий риск развития ИБС, p > 0,5 (>50%) – на высокий.

В Таблице 75 представлены результаты противопоставления наблюдаемых показателей принадлежности к группам ХОБЛ с ИБС и ХОБЛ без ИБС предсказанным показателям на основе рассчитанной модели.

Для модели прогнозирования ИБС у больных ХОБЛ p в целом составило < 0,001, $\chi^2 = 27{,}1$. Коэффициент конкордации 79%. Чувствительность модели 77,8%, специфичность 80,0%.

Таблица 75 – Результаты переклассификации

Наблюдаемые показатели	Предполагаемые		
	Присоединение ИБС		Процент верных прогнозов
	нет	да	
ХОБЛ без ИБС	32	8	80,0
ХОБЛ с ИБС	8	28	77,8

Для построения модели прогноза развития АГ у больных ХОБЛ была использована выборка больных из 64 пациентов, имевших полный набор предикторов. Из них I группу составили 40 больных ХОБЛ без АГ, II группу – 24 человек, у которых ХОБЛ сочеталась с АГ. По результатам многофакторного регрессион-

ного анализа из изучаемых признаков идентифицированы наиболее значимые независимые предикторы для прогнозирования АГ – пол, уровень липопротеидов низкой плотности, степень тяжести ХОБЛ, полиморфизм C3953T гена IL-1β. В Таблице 76 приведены данные о прогностической значимости факторов, включённых в модель прогноза АГ у больных ХОБЛ.

Таблица 76 – Прогностическая значимость факторов, включённых в модель формирования артериальной гипертонии у больных ХОБЛ

Независимые признаки и их градации	b	St. error	Wald Chi-Square	p	OR	95% ДИ
Пол муж/жен	2,722	1,003	7,369	0,007	15,217	2,0-113,2
Уровень липопротеидов низкой плотности	3,198	0,914	12,252	0,001	24,494	3,9-152,5
Степень тяжести ХОБЛ	-1,278	0,586	4,757	0,029	0,279	0,09-0,90
Генотип по полиморфизму C3953T гена ИЛ-1β	1,633	0,712	5,264	0,025	5,121	1,2-21,3
Константа	-12,74	3,455	13,598	<0,001		

Примечание: b – коэффициент регрессии; St. error –стандартная ошибка; Wald Chi-Square - χ^2 Вальда; p – уровень значимости; OR – отношение шансов.

Результатом проведенного анализа явилось построение модели индивидуального прогнозирования риска развития АГ при ХОБЛ. Логит-модель прогнозирования формирования АГ при ХОБЛ описывается уравнением логистической регрессии:

Logit (АГ) = - 12,74 + 2,722 × пол + 3,198 × уровень липопротеидов низкой плотности -1,278×степень тяжести ХОБЛ + 1,633× генотип по полиморфизму C3953T гена ИЛ-1β

Вероятность развития АГ у конкретного больного можно определить по формуле: $P = e^Y / (1 + e^Y)$.

где P – вероятность наступления события; e – 2,71828 (математическая константа Эйлера); y - натуральный логарифм отношения шансов для изучаемого события, вычисляется по предложенной выше логит-модели.

Конечная модель прогноза формирования АГ при ХОБЛ выглядит следующим образом:

$$P = 2{,}71828^{(-12{,}74 + 2{,}722 \times \text{пол} + 3{,}198 \times \text{уровень липопротеидов низкой плотности} - 1{,}278 \times \text{степень тяжести ХОБЛ} + 1{,}633 \times \text{генотип по полиморфизму C3953T гена ИЛ-1}\beta)} / (1 + 2{,}71828^{(-12{,}74 + 2{,}722 \times \text{пол} + 3{,}198 \times \text{уровень липопротеидов низкой плотности} - 1{,}278 \times \text{степень тяжести ХОБЛ} + 1{,}633 \times \text{генотип по полиморфизму C3953T гена ИЛ-1}\beta)})$$

При этом:

«Пол» принимается равным 1, если пациент мужчина или равен 2, если пациент женщина;

«Степень тяжести ХОБЛ» принимается равной 1, если у пациента ХОБЛ второй степени, 2 – если третьей степени и 3– если четвертой;

«Генотип по полиморфизму C3953T гена ИЛ-1β» принимается равным 1, если у пациента генотип CC, 2 – если генотип CT и 3 – если генотип TT.

P < 0,5 (<50%) указывает на низкий риск развития ИБС, p > 0,5 (>50%) – на высокий.

В Таблице 77 представлены результаты противопоставления наблюдаемых показателей принадлежности к группам ХОБЛ с АГ и ХОБЛ без АГ предсказанным показателям на основе рассчитанной модели.

Таблица 77 – Результаты переклассификации

Наблюдаемые показатели	Предполагаемые показатели		
	Присоединение АГ		Процент верных прогнозов
	нет	да	
ХОБЛ без АГ	37	3	92,5
ХОБЛ с АГ	7	17	70,8

Для модели прогнозирования АГ у больных ХОБЛ p в целом составило < 0,001, χ^2 = 38,9. Коэффициент конкордации 84,4%. Чувствительность модели 70,8%, специфичность 92,5%.

Полученные характеристики разработанных моделей свидетельствуют об их хорошем качестве. При этом полученные с помощью логистического регрессионного анализа модели прогнозирования ИБС и АГ оказались более эффективными в отношении исключения у пациентов возможного риска развития сердечно-сосудистой патологии на фоне ХОБЛ. Данные модели прогнозирования имеют ограничения для использования в широкой популяции. Они могут распространяться только на популяцию пациентов ХОБЛ, которая соответствует характеристикам, на базе которой модели разрабатывались (в частности больные ХОБЛ 2, 3, 4 степени тяжести).

Одной из задач исследования было определение значения генетических факторов в оценке неблагоприятного течения ХОБЛ (летальность от сердечной недостаточности, нарастание признаков ХСН, увеличение на 1 и более ФК ХСН, частота госпитализаций по поводу ХСН более 1 раза в год) на основе 5-летнего наблюдения. Был выполнен анализ попарных сочетаний генотипов генов провоспалительных цитокинов и ренинангиотензиновой системы у 24 больных. На основании времени отсутствия наступления неблагоприятных событий в исследуемых группах было установлено, что в течение 5 лет наблюдения в группе больных ХОБЛ, носителей гаплотипов CC/II по полиморфизмам C3953T гена Il-1β и I/D гена ACE вероятность отсутствия развития неблагоприятных событий больше по сравнению с группой, носителями гаплотипов CT или TT/ID или DD (p = 0,033) (Рисунок 32).

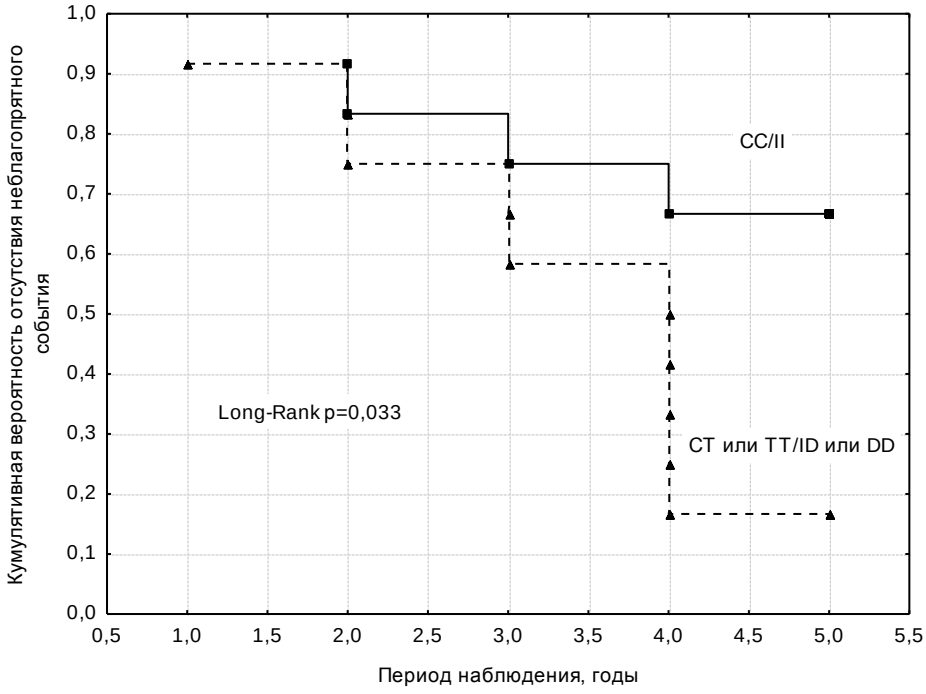


Рисунок 32 – Кривые Каплана-Майера кумулятивной вероятности отсутствия неблагоприятных событий в течение 5 лет наблюдения в группах больных ХОБЛ, носителей сочетания генотипов CC/II и CT или TT/ID или DD по полиморфизмам C3953T гена IL-1β и I/D гена ACE

Таким образом, несмотря на небольшое число наблюдений полученные нами результаты свидетельствуют в пользу необходимости дальнейшего изучения и внедрения генетического тестирования больных ХОБЛ для выделения лиц, имеющих максимальную предрасположенность к развитию неблагоприятных исходов.

В качестве иллюстрации приводим клинические примеры.

Пример 1. Больной Ф. (карта стационарного больного №3899/1147), с фенотипическими проявлениями европейской расы, коренной житель Астраханской области, 51 года, находился на стационарном лечении в терапевтическом отделении ГБУЗ АО «ГКБ №4 имени В.И. Ленина» с 11.11.10 по 26.11.10, диагноз – ХОБЛ, крайнетяжелое течение, бронхитический тип, в фазе обострения. Осложнения: ХДН II ст. Хроническое легочное сердце. ХСН ФК 3.

При поступлении предъявлял жалобы на кашель с трудноотделяемой мокротой слизистого характера, одышку при незначительной физической нагрузке, периодически отеки на ногах. Болеет 15 лет, частота обострений до 3 раз в год, обострения средней и тяжелой степени. Индекс курения 36 пачка/лет.

При осмотре: Рост 1,72, вес 67 кг, ИМТ 22,6. ЧДД 22 в минуту. Грудная клетка эмфизематозна. Перкуторно над легкими коробочный звук. При аускультации дыхание везикулярное, ослабленное, сухие рассеянные хрипы по всем легочным полям. ЧСС 70 в мин. АД 100/60 мм рт.ст. Размеры печени по Курлову 11х10х8 см. При пальпации живот мягкий, безболезненный.

Данные обследования:

Общий анализ крови: эритроциты $4{,}6x10^{12}$/л, гемоглобин 154 г/л, лейкоциты $7{,}8x10^{9}$/л, э – 3, п – 2, с – 63, л – 23, м – 9, тромбоциты – 202, С0Э 9 мм/час.

Исследование крови: глюкоза 3,8 ммоль/л, холестерин 4,8 ммоль/л, ХС ЛПНП 2,95 ммоль/л, ХС ЛПВП 1,38 ммоль/л, триглицериды 1,02 ммоль/л, СРБ - отрицательный, ИЛ-1β – 110,6 пг/мл, ФНО-α – 29,6 пг/мл, МДА – 3,52 мкмоль/л.

Клинический анализ мокроты: характер - слизистый, консистенция вязкая, цвет - серый, лейкоциты 22-37-34 в п/зр., эпителиальные клетки 2–3–2- в п/зр.

Вариант полиморфизма e2/e3/e4 гена APO-E – e3e4 (рисунок 33, проба 11), вариант полиморфизма G-308A гена TNF-α GG (Рисунок 34, проба 11), вариант полиморфизма C3953T гена IL-1β – CT, вариант полиморфизма C-262T гена каталазы – CC, вариант полиморфизма I/D гена ACE – ID, вариант полиморфизма A1166C гена AGT2R1– AA.

Спирография: $ОФВ_1$ 33%, ФЖЕЛ 62%, индекс Тиффно53,2%, $МОС_{25}$ 25%, $МОС_{50}$ 19%, $МОС_{75}$ 18%.

Пульсоксиметрия в покое: SaO_2 89%.

Тест с 6-минутной ходьбой: 280 м.

ЭКГ: ритм синусовый правильный, гипертрофия правого предсердия, гипертрофия правого желудочка.

Рентгенография органов грудной клетки (в прямой проекции): Легочный рисунок усилен за счет перибронхиального пневмосклероза. Корни уплотнены. Синусы свободны.

Фибробронхоскопия: катаральный эндобронхит

Эхокардиоскопия: ЛП 33х43 мм, КСР ЛЖ 33 мм, КДР ЛЖ 47 мм, КСО ЛЖ 44 мл, КДО ЛЖ 102 мл, ФВ ЛЖ 57%, ТЗС 9 мм, ТМЖП 9 мм, характер движения задней стенки и межжелудочковой перегородки правильный. Движение створок митрального клапана разнонаправленное. Е ЛЖ 0,73 м/с, А ЛЖ 0,58 м/с. ПП 42х47 мм, КДР ПЖ 32 мм, ТПСПЖ 7 мм. Е ПЖ 0,41 м/с, А ПЖ 0,49 м/с. Ширина аорты 31 мм, СрДЛА 34 мм рт. ст.

Суточное мониторирование ЭКГ: за время наблюдения регистрировался синусовый ритм, единичные наджелудочковые экстрасистолы – 45 в сут., единичные желудочковые экстрасистолы – 3 в сут. Эпизоды депрессии сегмента ST не выявлены. Суточные параметры вариабельности ритма сердца: SDNNi – 35, rMSSD – 36 мс., pNN50 – 3%.

Больной длительно принимал стандартную бронхолитическую терапию, включающую тиотропия бромид («Спирива») 18 мкг 1 раз в сутки, Будесонид/Формотерола фумарата дигидрат 80/4,5 2 вдоха 2 раза в день, а также лозартан («Лозап») в дозе 50 мг в сут., гипотиазид 25 мг.

Для прогнозирования развития ИБС и АГ у больного ХОБЛ были использованы математические модели с расчетом коэффициента вероятности развития ИБС и АГ:

Вероятность риска развития ИБС у конкретного больного составила 0,34, т.е. низкая; вероятность развития АГ - 0,24, т.е. низкая.

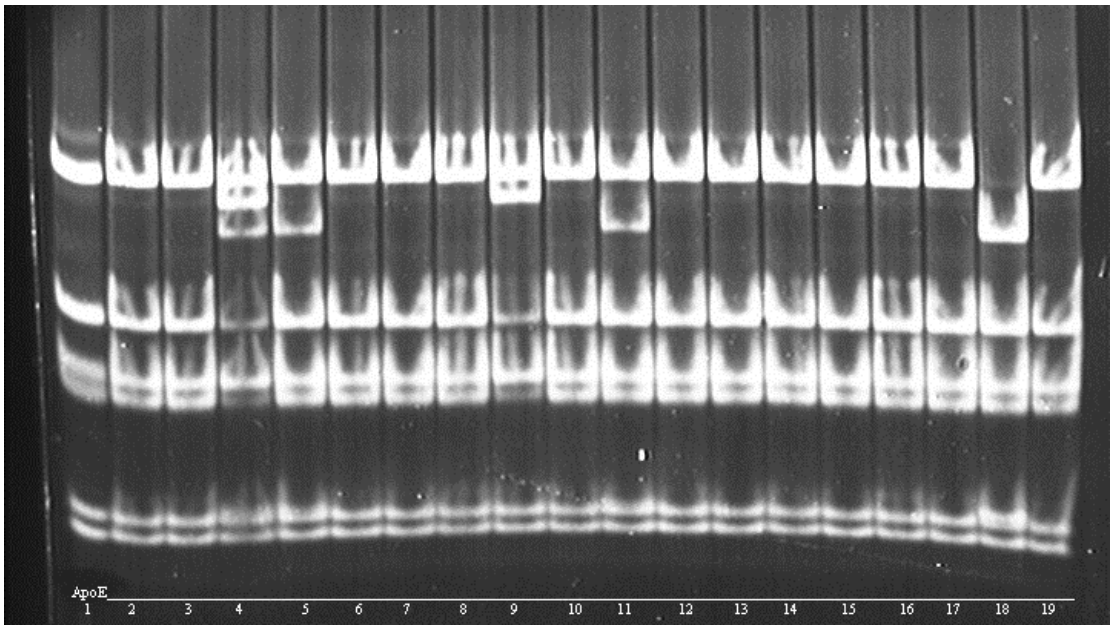


Рисунок 33 – Электрофореграмма продуктов амплификации полиморфизма e2/e3/e4 гена аполипопротеина Е (номера обозначают пробы крови от отдельных больных)

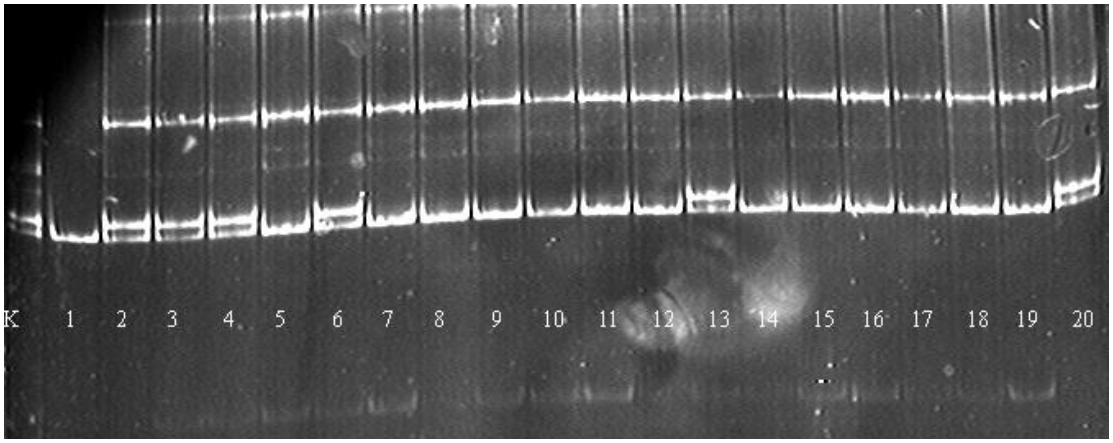


Рисунок 34 – Электрофореграмма продуктов амплификации полиморфизма G-308A гена фактор некроза опухоли-альфа (номера обозначают пробы крови от отдельных больных)

Дальнейшее наблюдение за пациентом в течение 5 лет показало отсутствие проявлений ИБС и АГ по данным клинической картины, результатам суточного мониторирования ЭКГ, суточного мониторирования АД, т.е. подтвердило верный прогноз. Показатели в динамике за 2010-14 гг. $ОФВ_1$ (33%–30%–26%–26%–25%), СрДЛА (30 мм.рт.ст., 28 мм.рт.ст., 26 мм.рт.ст., 27 мм.рт.ст., 27 мм.рт.ст.), КДР ПЖ (3,1 см., 3,0 см., 3.0 см., 3,1 см., 3,1 см.), ТПС ПЖ (0,7 см., 0,6см., 0,6 см., 0,6 см., 0,6 см.).

Пример 2. Больной Л. (карта стационарного больного № 1636/494), с фенотипическими проявлениями европейской расы, проживающий постоянно в Астраханской области, 54 лет, находился на стационарном лечении в терапевтическом отделении ГБУЗ АО ГКБ №4 имени В.И. Ленина с 11.05.10 по 27.05.10, диагноз - ХОБЛ, крайнетяжелое течение, бронхитический тип в фазе обострения. Осложнения: ХДН II ст. Хроническое легочное сердце. ХСН ФК III.

При поступлении предъявлял жалобы на кашель с трудноотделяемой мокротой слизистого характера, одышку при незначительной физической нагрузке. Болеет 16 лет, частота обострений до 3 раз в год, обострения средней и тяжелой степени. Индекс курения 28 пачка/лет.

При осмотре: Рост 1,71 м., вес 73 кг, ИМТ 24,9. ЧДД 24 в минуту. Грудная клетка эмфизематозная. Перкуторно над легкими коробочный звук. При аускультации дыхание везикулярное, резко ослабленное, сухие рассеянные хрипы по всем легочным полям. ЧСС 88 в мин. АД 130/80 мм.рт.ст. Размеры печени по Курлову 12х10х8 см. При пальпации живот мягкий, безболезненный.

Данные обследования:

Общий анализ крови: эритроциты $5{,}26 \times 10^{12}$/л, гемоглобин 168 г/л, лейкоциты $7{,}6 \times 10^{9}$/л, э – 1, п – 0, с – 60, л – 34, м – 3, тромбоциты – 194, С0Э 16 мм/час.

Исследование крови: глюкоза 5,0 ммоль/л, холестерин 5,0 ммоль/л, ХС ЛПНП 2,93 ммоль/л, ХС ЛПВП 1,63 ммоль/л, триглицериды 0,96 ммоль/л, СРБ – отрицательный, ИЛ-1β – 128,7 пг/мл, ФНО-α – 75,6 пг/мл, МДА – 3,43 мкмоль/л.

Клинический анализ мокроты: характер – слизистый, консистенция вязкая, цвет – серый, лейкоциты 45–40–50 в п/зр., эпителиальные клетки 3–3–2 в п/зр. Микробиологический анализ мокроты – Klebsiella pneumonia 10^6.

Вариант полиморфизма e2/e3/e4 гена APO -E – e3e3 (Рисунок 33, проба 13), вариант полиморфизма G-308A гена TNF-α - GA (Рисунок 34, проба 13), вариант полиморфизма C3953T гена IL-1β – CC, вариант полиморфизма C-262T гена каталазы – CT, вариант полиморфизма I/D гена ACE – ID, вариант полиморфизма A1166C гена AGT2R1 – AC.

Спирография: $ОФВ_1$ 30%, ФЖЕЛ 65%, индекс Тиффно 46,2%, $МОС_{25}$ 31%, $МОС_{50}$ 21%, $МОС_{75}$ 24%.

Пульсоксиметрия в покое: SaO_2 91%.

Тест с 6-минутной ходьбой: 195 м.

ЭКГ: ритм синусовый правильный, гипертрофия правого предсердия, неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

Рентгенография органов грудной клетки (в прямой проекции): Легочные поля эмфизематозны. Легочный рисунок усилен за счет перибронхиального пневмосклероза. Корни уплотнены. Синусы свободны.

Эхокардиоскопия: ЛП 38х48 мм, КСР ЛЖ 29 мм, КДР ЛЖ 46 мм, КСО ЛЖ 32 мл, КДО ЛЖ 97 мл, ФВ ЛЖ 67%, ТЗС 10 мм, ТМЖП 10 мм, характер движения задней стенки и межжелудочковой перегородки правильный. Движение створок митрального клапана разнонаправленное. Е ЛЖ 0,60 м/с, А ЛЖ 0,50 м/с. ПП 44х49 мм, КДР ПЖ 48 мм, ТПСПЖ 7 мм. Е ПЖ 0,64 м/с, А ПЖ 0,30 м/с. Ширина аорты 30 мм, СрДЛА 38 мм рт. ст.

Суточное мониторирование ЭКГ: за время наблюдения регистрировался синусовый ритм, единичные наджелудочковые экстрасистолы – 59 в сут., парные, групповые наджелудочковые экстрасистолы, единичные желудочковые экстрасистолы – 1 в сут. Эпизоды депрессии сегмента ST не выявлены. Суточные параметры вариабельности ритма сердца: SDNNi – 36, rMSSD – 12 мс., pNN50 – 1%.

Больной длительно принимал стандартную бронхолитическую терапию, включающую тиотропия бромид («Спирива») 18 мкг 1 раз в сутки, Будесонид/Формотерола фумарата дигидрат 80/4,5 2 вдоха 2 раза в день, а также лозартан («Лозап») в дозе 100 мг в сут., гипотиазид 25 мг.

Для прогнозирования развития ИБС и АГ у больного ХОБЛ были использованы математические модели с расчетом коэффициента вероятности развития ИБС и АГ:

Вероятность риска развития ИБС у конкретного больного составила 0,57, т.е. высокая; риска развития АГ – 0,05, т.е. низкая.

Дальнейшее наблюдение за пациентом в течение 5 лет показало, что через 4 года появились жалобы на загрудинные боли сжимающего характера при физической нагрузке, уменьшающиеся после приема нитратов, при проведении суточного мониторирования ЭКГ в 2014 г. выявлена ишемическая депрессия сегмента ST 3 эпизода в среднем на 2 мм, средней продолжительностью 5 мин. Проведенная коронарография выявила наличие стеноза до 60% в правой коронарной артерии. Показатели в динамике за 2010–14 гг. $ОФВ_1$ (30%–30%–31%–28%–28%), СрДЛА (34 мм.рт.ст., 34 мм.рт.ст., 36 м.рт.ст.,36 мм.рт.ст., 38 мм.рт.ст.), КДР ПЖ (4,8 см., 4,9 см., 4,9 см., 4,9 см., 4,9 см.), ТПС ПЖ (0,7 см., 0,7см., 0,7 см., 0,8 см., 0,9 см.).

Пример 3. Больной Б., 53 года (карта стационарного больного № 749/241), с фенотипическими проявлениями европейской расы, коренной житель Астраханской области, находился на лечении в терапевтическом отделении ГБУЗ АО «ГКБ № 4 им. В.И.Ленина» с 2.03.10 по 22.03.10, диагноз – ХОБЛ: тяжелое течение, бронхитический тип, в фазе обострения. Осложнения: ДН I ст. Хроническое легочное сердце. ХСН II ФК.

При поступлении предъявляла жалобы на кашель с трудноотделяемой мокротой, одышку при физической нагрузке. Болеет 10 лет, частота обострений до 2 раз в год, средней степени тяжести. Индекс курения 25 пачка/лет.

При осмотре: Рост 1,74 см, вес 77 кг, ИМТ 25,4 кг/м^2. ЧДД 20 в мин. Перкуторно над легкими легочный звук с коробочным оттенком. При аускультации ды-

хание везикулярное, ослабленное, сухие свистящие хрипы по всем легочным полям. ЧСС 74 в мин. АД 130/80 мм.рт.ст. Размеры печени по Курлову 9х8х7 см. При пальпации живот мягкий, безболезненный.

Данные обследования:

Общий анализ крови: эритроциты 4,06х10х10^9/л, гемоглобин 136 г/л, лейкоциты 7,2х10^9/л, э – 2, п – 1, с – 62, л – 34, м 1, тромбоциты – 242, СОЭ 9 мм/час.

Исследование крови: глюкоза 4,7 ммоль/л, холестерин 4,8 ммоль/л, ХС ЛПНП 2,85 ммоль/л, ХС ЛПВП 1,34 ммоль/л, триглицериды 1,35 ммоль/л, СРБ – отрицательный, ИЛ-1β – 82,1 пг/мл, ФНО-α – 23,4 пг/мл, МДА – 2,19 мкмоль/л.

Клинический анализ мокроты: цвет – серый, консистенция – вязкая, лейкоциты до 1/2 п/зр, эпителиальные клетки 3–4 в п/зр. Микробиологический анализ мокроты – Рост Enterococcus х 10^7.

Вариант полиморфизма C+3953T гена IL-1β – CC (Рисунок 35, проба 14), вариант полиморфизма G-308A гена TNF-α – GG (Рисунок 34, проба 14), вариант полиморфизма e2/e3/e4 гена APO-E – e3e3 (Рисунок 33, проба 14), вариант полиморфизма C-262T гена каталазы – CT, вариант полиморфизма I/D гена ACE – ID, вариант полиморфизма A1166C гена AGT2R1 – AC.

Спирография: $ОФВ_1$ 43%, ФЖЕЛ 80%, $МОС_{25}$ 56%, $МОС_{50}$ 51%, $МОС_{75}$ 43%, индекс Тиффно 53%

Пульсоксиметрия в покое: SaO_2 – 94%.

Тест с 6-минутной ходьбой: 400 м.

ЭКГ: синусовый ритм, блокада правой ножки пучка Гиса.

Рентгенография органов грудной клетки (в прямой проекции): Легочный рисунок деформирован. Корни уплотнены. Синусы свободны.

Эхокардиоскопия: ЛП 32х39 мм, КСР ЛЖ 28 мм, КДР ЛЖ 49 мм, КСО ЛЖ 30 мл, КДО ЛЖ 113 мл, ФВ ЛЖ 74%, ТЗС 10 мм, ТМЖП 11 мм, характер движения задней стенки и межжелудочковой перегородки правильный. Движение створок митрального клапана разнонаправленное. MV E 0,60 м/с, MV A 0,70 м/с. ПП 44х47 мм. КДР ПЖ 31 мм, ТПСПЖ 8 мм. TV E 0,41 м/с, TV A 0,49 м/с. Ширина аорты 34 мм. СрДЛА 30 мм.рт.ст.

Суточное мониторирование ЭКГ: за время наблюдения регистрировался синусовый ритм, единичные наджелудочковые экстрасистолы – 22 в сут., единичные желудочковые экстрасистолы – 3 в сут. Эпизоды депрессии сегмента ST не выявлены. Суточные параметры вариабельности ритма сердца: SDNNi – 40, rMSSD – 15 мс., pNN50 – 4%.

Больной длительно принимал стандартную бронхолитическую терапию, включающую тиотропия бромид («Спирива») 18 мкг 1 раз в сутки, а также лозартан («Лозап») в дозе 50 мг в сут.

Для прогнозирования развития АГ и ИБС у больного ХОБЛ были использованы математические модели с расчетом коэффициента вероятности развития ИБС и АГ:

Вероятность риска развития ИБС у конкретного больного составила 0,15, т.е. низкая, вероятность развития АГ - 0,14, т.е. тоже низкая.

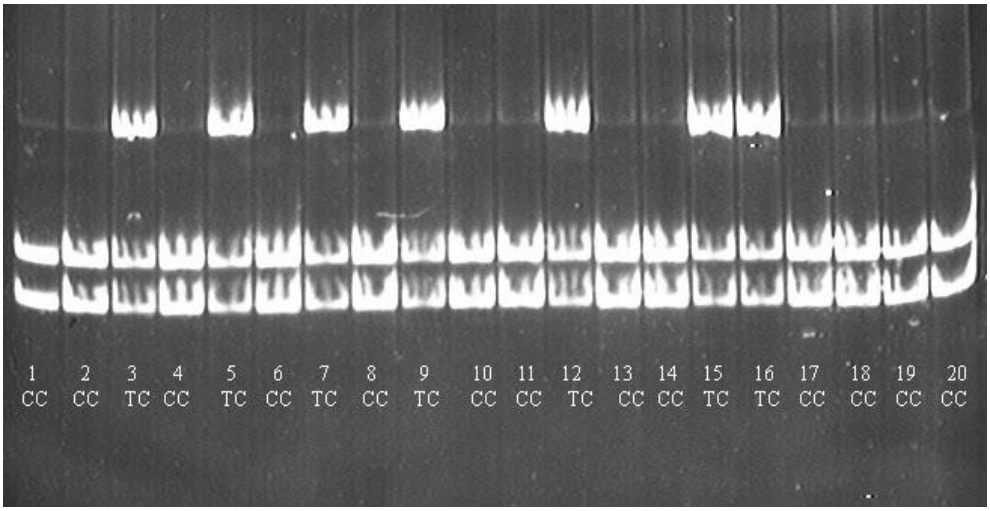


Рисунок 35 – Электрофореграмма продуктов амплификации полиморфизма C3953T гена интерлейкина-1β (номера обозначают пробы крови от отдельных больных)

Дальнейшее наблюдение за пациентом в течение 5 лет показало отсутствие проявлений ИБС, АГ по данным клинической картины, результатам суточного мониторирования ЭКГ, АГ и велоэргометрии, т.е. подтвердило верный прогноз. Показатели в динамике за 2010-14 гг. $ОФВ_1$ (43%–42%–40%–40%–38%), СрДЛА (30 мм.рт.ст., 30 мм.рт.ст., 30 мм.рт.ст., 32 мм.рт.ст., 32 мм.рт.ст.), КДР ПЖ (3,1 см., 3,1 см., 3,2 см., 3,2 см., 3,3 см.), ТПС ПЖ (0,8 см., 0,8см., 0,8 см., 0,8 см., 0,9 см.).

Пример 4. Больной Б., 61 год (медицинская карта стационарного больного № 3630/1044), с фенотипическими проявлениями европейской расы, коренной житель Астраханской области, находился на лечении в терапевтическом отделении ГБУЗ АО «ГКБ № 4 им. В.И.Ленина» с 5.10.09 по 29.10.09, диагноз – ХОБЛ: тяжелое течение, бронхитический тип, в фазе обострения. Осложнения: ХДН I ст.

При поступлении предъявляла жалобы на кашель с трудноотделяемой мокротой, одышку небольшой нагрузке. Болеет 15 лет, частота обострений до 2 раз в год, средней степени тяжести. Индекс курения 45 пачка/лет.

При осмотре: Рост 1,77 см, вес 83 кг., ИМТ 26,5 кг/м^2. ЧДД 22 в мин. Перкуторно над легкими легочный звук с коробочным оттенком. При аускультации дыхание везикулярное, ослабленное, по всем легочным полям сухие свистящие хрипы. ЧСС 70 в мин. АД 120/60 мм.рт.ст. Размеры печени по Курлову 9х8х7 см. При пальпации живот мягкий, безболезненный.

Результаты выполненного обследования:

Общий анализ крови: эритроциты 4,33х10х10^9/л, гемоглобин 137 г/л, лейкоциты 7,5х10^9/л, э – 1, п 1, с – 58, л 37, м – 3, тромбоциты – 197, СОЭ 27 мм/час.

Исследование крови: глюкоза 5,2 ммоль/л, холестерин 3,3 ммоль/л, ХС ЛПНП 1,60 ммоль/л, ХС ЛПВП 1,24 ммоль/л, триглицериды 0,93 ммоль/л, СРБ – отрицательный, ИЛ-1β – 46,3 пг/мл, МДА – 2,61 мкмоль/л.

Клинический анализ мокроты: цвет – серый, консистенция – вязкая, лейкоциты 15–20–25 в п/зр, эпителиальные клетки 5-4 в п/зр. Микробиологический анализ мокроты – Рост Streptococcus viridans x 10^6.

Вариант полиморфизма C+3953T гена IL-1β - CC, вариант полиморфизма G-308A гена TNF-α – GG, вариант полиморфизма e2/e3/e4 гена APO-E – e3e3, вариант полиморфизма C-262T гена каталазы – CT, вариант полиморфизма I/D гена ACE – ID, вариант полиморфизма A1166C гена AGT2R1 – AA.

Спирография: $ОФВ_1$ 50%, ФЖЕЛ 85%, $МОС_{25}$ 42%, $МОС_{50}$ 44%, $МОС_{75}$ 30%, индекс Тиффно 58,8%

Пульсоксиметрия в покое: SaO_2 – 93%.

Тест с 6-минутной ходьбой: 570 м.

ЭКГ: синусовый ритм, нормальное положение электрической оси сердца.

Рентгенография органов грудной клетки (в прямой проекции): Легочный рисунок деформирован. Корни уплотнены. Синусы свободны.

Эхокардиоскопия: ЛП 33х40 мм, КСР ЛЖ 30 мм, КДР ЛЖ 40 мм, КСО ЛЖ 35 мл, КДО ЛЖ 70 мл, ФВ ЛЖ 50%, ТЗС 9 мм, ТМЖП 10 мм, характер движения задней стенки и межжелудочковой перегородки правильный. Движение створок митрального клапана разнонаправленное. MV E 0,61 м/с, MV A 0,59 м/с. ПП 32х41 мм. КДР ПЖ 24 мм, ТПСПЖ 4 мм. TV E 0,41 м/с, TV A 0,38 м/с. Ширина аорты 32 мм. СрДЛА 24 мм.рт.ст.

Данные суточного мониторирования ЭКГ - за время наблюдения регистрировался синусовый ритм, суправентрикулярных экстрасистол всего 6, желудочковая экстрасистолия – 1, SDNN – 58, rMSSD – 46, pN50 – 22, LF – 79, HF – 19.

Для прогнозирования развития ХЛС, АГ, ИБС у больного ХОБЛ были использованы математические модели с расчетом коэффициента вероятности развития ХЛС, ИБС и АГ.

Вероятность риска развития ХЛС у конкретного больного, определенная по предложенной формуле, составила 0,52, т.е. высокая, вероятность развития ИБС составила 0,27, т.е. низкая, вероятность развития АГ – 0,01, т.е. тоже низкая.

Дальнейшее наблюдение за пациентом в течение 5 лет показало, что у больного стали нарастать проявления сердечной недостаточности, по данным эхокардиоскопии в динамике через 2 года повысился уровень СрДЛА до 30 .рт.ст., через 3 года появились признаки гипертрофии правого желудочка (ТПС ПЖ 0,6 см), т.е. подтвердило верный прогноз.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что коморбидность – широко распространенное явление, обладающее большим социальным значением [44; 146]. На формирование коморбидности оказывают влияние такие факторы как: инволютивные и системные метаболические изменения, хроническая инфекция, воспаление, экология, ятрогения и генетическая предрасположенность [54, 145]. Сведения о распространенности коморбидных состояний противоречивы. По данным M. Fortin, основанным на анализе 980 историй болезни, распространенность коморбидности составляет от 69% у больных молодого возраста (18–44 лет) до 93% среди лиц средних лет (45–64 лет) и до 98% – у пациентов старшей возрастной группы (старше 65 лет) [381]. Влияние коморбидной патологии на клинические проявления и прогноз многих заболеваний многогранно и индивидуально. Исследования, посвященные различным аспектам проблемы коморбидности, активно развиваются. Для поиска причин совместного проявления патологического состояния и маркеров, предсказывающих его формирование, применяются различные подходы, в том числе генетические.

В структуре коморбидности при ХОБЛ значимое место занимает ее сочетание с сердечно-сосудистыми заболеваниями, среди которого особое клиническое значение приобретает ИБС с различными ее проявлениями и АГ. Среди больных ХОБЛ около 50% имеют хотя бы одно сердечно-сосудистое заболевание [433]. Показатель смертности от сердечно-сосудистой патологии у этой категории больных значительно выше [8; 298; 311; 348; 399; 430; 437; 440; 443]. Среди различных вариантов коморбидности, выделяют осложненную форму, которая является результатом основного заболевания и обычно последовательно через некоторое время после его дестабилизации проявляется в виде поражения органов-мишеней [54]. У большинства больных ХОБЛ рано или поздно появляются признаки поражения сердечно - сосудистой системы, которые традиционно называют легочным сердцем [105; 244].

В контроле над ситуацией по сердечно-сосудистой патологии ведущую роль играет профилактика, научной основой которой является концепция факторов риска [216]. Наряду с классическими факторами кардиоваскулярного риска в последние годы обсуждается роль, так называемых «новых» факторов, к которым относят маркёры хронического воспаления, в том числе внутриклеточной инфекции; состояние электрической активности сердца; медиаторы активности симпатической и ренинангиотензиновой системы, иммунологические факторы и ряд других [268].

Повышенный риск ИБС и АГ у пациентов ХОБЛ может быть обусловлен наличием системного воспаления [5; 7; 128; 155; 277; 311]. В ряде исследований установлено, что в развитии легочной гипертонии и ХЛС принимают участие также механизмы системной воспалительной реакции [65; 123; 277; 403; 449]. Маркерами системного воспаления выступают, прежде всего, провоспалительные цитокины. Активность как местного воспаления в бронхиальном дереве, так и на системном уровне у больных ХОБЛ сохраняется и вне обострения [90; 100; 123]. Имеются убедительные данные о ключевой роли оксидативного стресса в патогенезе ХОБЛ, обуславливающего прогрессирование воспаления [262]. Перекисное окисление липидов играет важную роль и в процессах атерогенеза [61]. Нарушения ренин - ангиотензиновой системы могут активировать медиаторы воспаления и замыкать порочный круг [220].

Многие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний генетически обусловлены. В основе клинических проявлений мультифакториальных заболеваний, к которым относятся ХОБЛ, ИБС и АГ лежит полиморфизм различных генетических систем. Вместе с тем имеющиеся данные клинических исследований о полиморфизмах генов, влияющих на развитие сердечно-сосудистых заболеваний и ХОБЛ, противоречивы. В зависимости от особенностей генома, человек может обладать аллелями, ассоциированными с различным характером иммунного ответа и степенью выраженности системной воспалительной реакцией, с повышением или понижением активности антиоксидантов, ренинангиотензиновой системы. Один из способов снижения генетической гетерогенности заключается в изучении

изолированных популяций (компактно проживающих). Мультфакториальные заболевания характеризуется неполной пенетрантностью и их клинические проявления могут развиться у носителей "нормального" аллеля (эффект фенокопии).

Обзор литературы свидетельствует, что до настоящего времени не определены наиболее значимые факторы риска развития и прогноза характера течения при такой коморбидной патологии, как сочетание ХОБЛ с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Исследования, включающие изучение связей различных генотипов с патогенетически важными для сердечно-сосудистых заболеваний (ИБС, артериальная гипертония, легочное сердце) качественными и количественными признаками, характеризующих состояние факторов системного воспаления, липидного обмена и активности антиоксидантной и ренинангиотензиновой систем, расширяют представления об их роли в развитии предрасположенности к сочетанной патологии, характеру ее течения, а их результаты могут быть полезными при формировании групп повышенного коморбидного риска, для определения приоритета и прогнозирования эффективности лечебно-профилактических мероприятий у больных ХОБЛ. Это и определило цель настоящего исследования.

Целью исследования стала разработка индивидуального подхода прогнозирования предрасположенности к формированию сердечно-сосудистой патологии при ХОБЛ, характера ее течения и результативности проводимой фармакотерапии. Для реализации поставленной цели было сформулировано 8 задач.

Исследование состояло из 4-х этапов. Первый этап представлен ретроспективным не селективным клинико-статистическим анализом 534 «Медицинских карт стационарного больного» пациентов, проходивших лечение в терапевтическом отделении городской больницы за 5-летний период, и проведен с целью изучения распространенности госпитальной коморбидности при ХОБЛ. На втором проспективном сравнительном этапе исследования у 160 больных (разделенных на 5 групп – больные ХОБЛ, ХОБЛ с ИБС, ХОБЛ с АГ, ИБС, АГ) и 30 практически здоровых лиц русской национальности коренных жителей Астраханской области выполнен анализ клинико-лабораторных и функциональных показателей. Кроме стандартных лабораторных исследований, проводилось определение в кро-

ви уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ФНО-α), МДА, активности каталазы, липидного спектра, антител иммуноглобулинов класса G к Chlamydophila pneumoniae, изучение полиморфизмов 6 генов (C3953T IL-1β, G-308A TNF-α, C-262T каталазы, I/D ACE, A1166C AGT2R1, e2/e3/e4 APO-E), выполнялись спирография, допплерэхокардиография, суточное мониторирование ЭКГ с оценкой ВРС, суточное мониторирование АД, лазерная допплеровская флоуметрия. Изучены взаимосвязи характера сердечно-сосудистой патологии, параметров, отражающих структурно-функциональное состояние кардио-респираторной системы, показателей системного воспаления, оксидативного стресса, данных исследования спектра микроорганизмов инфекционного обострения бронхолегочного заболевания и серодиагностики хламидийной инфекции, генетических полиморфизмов. Третий проспективный наблюдательный этап исследования был посвящен изучению значения генетических полиморфизмов для прогнозирования эффективности проводимой стандартной бронхолитической терапии с использованием тиотропия бромида у 24 больных изолированной ХОБЛ и стандартной бронхолитической терапии в комбинации с антагонистом рецепторов ангиотензина II – лозартаном у 27 больных ХОБЛ, осложненной ХЛС. Период наблюдения составил 2 года. Четвертый – проспективный этап исследования включал осуществление 5-летнего наблюдения за 24 больными ХОБЛ, осложненной ХЛС, для оценки значения клинических, функциональных и лабораторных показателей в прогнозировании характера течения заболевания. Также на этом этапе, используя полученные в ходе исследования на 2 этапе данные и метод логистической регрессии, были разработаны статистические модели вероятностного прогнозирования риска развития ХЛС, ИБС и АГ у больных ХОБЛ.

Результаты проведенного ретроспективного анализа медицинских карт свидетельствуют о достаточно высокой частоте ХОБЛ среди госпитализированных пациентов в терапевтическое отделение городской больницы (9,1%). В целом у госпитализированных больных ХОБЛ сердечно-сосудистая патология регистрировалась в 56,4% случаев. У 36,2% больных ХОБЛ была выявлена – АГ, у 25,8% – ИБС, у 20,7% – ХЛС. Все пациенты, госпитализированные в стационар, имели

среднетяжелые и тяжелые формы ХОБЛ, при которых, как правило, усиливается коморбидность [100].

Интересным для сравнения представляется факт, что частота сочетания ИБС с ХОБЛ у больных, госпитализированных в кардиологическое отделение многопрофильной больницы, по данным Н.Ю. Григорьевой составляет примерно тот же процент – 27,7% [80]. И.В. Гречушкиной при изучении распространенности ИБС у 450 больных с ХОБЛ II-III стадии, находившихся на лечении в пульмонологическом отделении установлено, что ХОБЛ и ИБС имели 63 человека (14%), а Г.М. Абдрахмановой при обследовании 502 человек, проходивших лечение в пульмонологическом отделении по поводу обострения ХОБЛ, ИБС была диагностирована в 29,3% [1; 79]. В работе Д.А. Долгополовой, показано, что частота выявления ИБС у больных ХОБЛ на амбулаторном этапе – 13%, при проведении углубленного обследования и динамического наблюдения дополнительно ИБС выявляется еще у 16% [93]. По данным различных авторов, частота АГ у больных ХОБЛ варьирует в широком диапазоне – от 6,8 до 76,3%, составляя в среднем 34,3% [93; 106; 107; 128; 136; 149; 214; 300; 340; 349; 365; 367; 420]. Распространенность ХСН среди больных ХОБЛ составляет 19,8–37,6% [207; 300; 306; 339]. А.И. Честниковой при изучении 1077 медицинских карт пациентов с ХОБЛ, госпитализированных в терапевтические стационары г. Ростова, ХСН выявлена в 27,1% случаев: у женщин – в 12,8%; мужчин – в 29,1% [306]. Частота выявления среди городских жителей ХОБЛ с признаками декомпенсированного ХЛС по результатам скринингового клинико-инструментального исследования 3063 жителей центральной зоны Республики Саха (Якутия), выполненного А.И. Сивцевой, составляет 8,0%, среди сельских – 16,2% [250]. Компенсированное ХЛС у больных ХОБЛ проявляется чаще, у пожилых до 94 % случаев [265]. По данным В.И. Павленко и А.А. Некрасова признаки ХЛС развивались чаще при сочетании ХОБЛ с ИБС [207; 223]. Результаты нашего ретроспективного этапа исследования по изучению частоты регистрации сердечно-сосудистой патологии, включая ХЛС, ИБС и АГ, у госпитализированных больных ХОБЛ в целом вошли в указанный в литературе диапазон.

По данным проведенного исследования госпитализированные больные ХОБЛ с ИБС или АГ имели большую длительность бронхолегочного заболевания и более низкие показатели ОФВ$_1$. Для больных ХОБЛ в сочетании с ИБС или АГ был характерен в целом более пожилой возраст. У больных с перекрестным синдромом «астма – ХОБЛ» частота регистрации АГ была выше, а ХЛС ниже, чем у больных с ХОБЛ.

Были отмечены гендерные особенности у госпитализированных больных ХОБЛ. Так женщины больные ХОБЛ имели более высокие показатели ОФВ$_1$, более низкий индекс курения, у них реже встречалось ХЛС, но чаще сочетание ХОБЛ с АГ и перекрестный синдром «астма – ХОБЛ». Полученные данные об особенностях течения ХОБЛ у женщин подтверждают имеющиеся в литературе [11; 306]. В работе Л.П. Авраменко также в группе женщин преобладали больные ХОБЛ в сочетании с АГ, у них чаще встречалась легкая и среднетяжелая ХОБЛ [11]. По данным проведенного нами исследования не выявлено гендерных различий в частоте регистрации среди госпитализированных пациентов сочетания ХОБЛ с ИБС. По данным отдельных исследований ИБС в сочетании с ХОБЛ чаще регистрируется у мужчин [11; 93; 340].

Проведенный нами корреляционный анализ установил наличие средней силы статистически значимой корреляционной связи у больных ХОБЛ между наличием ИБС и традиционными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний: возрастом (коэффициент корреляции Gamma – 0,54), уровнем холестерина крови (коэффициент корреляции Gamma – 0,41), а также длительностью и степенью тяжести ХОБЛ (коэффициент корреляции Gamma – 0,42 и 0,38, соответственно), между наличием АГ и полом (коэффициент корреляции Gamma – 0,39), уровнем холестерина крови (коэффициент корреляции Gamma – 0,43), длительностью и степенью тяжести ХОБЛ (коэффициент корреляции Gamma – 0,35 и 0,31, соответственно). И хотя ряд исследований, указывают на возможности формирования внелегочных проявлений на ранних стадиях ХОБЛ и независимость формирования кардиоваскулярной патологии у больных ХОБЛ от тяжести бронхообструкции [1; 371], полученные нами данные все же указывают на существующую связь

частоты выявляемой ИБС и АГ с выраженностью и длительностью бронхообструктивного синдрома.

Ведущее место в развитии обострений при ХОБЛ занимает инфекция [3]. У большинства больных ХОБЛ даже в период стабильного течения заболевания доказано присутствие микроорганизмов в дыхательных путях, а в период обострений степень бактериальной колонизации возрастает [3]. В последние десятилетия в литературе интенсивно дискутируется вопрос о роли персистирующей инфекции, как одной из возможных причин развития атеросклероза и ИБС [2]. Рост микроорганизмов при исследовании мокроты среди обследованных нами пациентов с обострением ХОБЛ был получен в 61% случаев (при изолированной ХОБЛ - в 70%, при сочетании с ИБС – в 55,5%, при сочетании с АГ – в 54,2%, при осложнении ХЛС – в 66,7%). Микст инфекция зарегистрирована в 19,7% случаев. Выявление нами в качестве доминирующего возбудителя S. pneumonia при обострении изолированной ХОБЛ согласуется с данными литературы [3;143]. Более частое выявление в целом этиологически значимых возбудителей в нашей работе, преобладание грамотрицательной флоры и отсутствие положительных результатов на Moraxella catarhalis, по всей видимости, связано с возрастом пациентов, включенных в исследовании, среднем уровнем ОВФ$_1$ у больных, наличием у них зачастую госпитализаций в предшествующие 12 месяцев, что согласуется с данными литературы [3; 50; 143]. Так Г.Э. Черногорюк с соавт. при обследовании 61 больного с различным вариантом обострения у 57% пациентов, госпитализированных по поводу неинфекционного обострения ХОБЛ, на 10–16 день наблюдали рецидив обострения инфекционного характера, инициированный в 38% случаев нозокомиальной микрофлорой [304]. Возможно, существуют определенные региональные особенности, что, обуславливает отсутствие положительных результатов исследования мокроты на Haemophilus influensae у обследованных нами пациентов с обострением ХОБЛ, и требует проведения дальнейших исследований. В целом по результатам выполненной работы у больных ХОБЛ нами установлена статистически значимая ($p < 0,05$) корреляционная связь наличия грамм-негативной флоры с возрастом пациентов (коэффициент корреляции Gamma 0,34), длительностью

ХОБЛ (коэффициент корреляции Gamma 0,30), степенью тяжести ХОБЛ (коэффициент корреляции Gamma 0,55) и наличием ХЛС (коэффициент корреляции Gamma 0,40).

При анализе спектра выявленных этиологически значимых возбудителей у больных ХОБЛ с ИБС установлено возрастание частоты встречаемости у них St. aureus по сравнению с больными изолированной ХОБЛ. Не выявлено различий в микробном профиле у больных изолированной ХОБЛ и при сочетании ХОБЛ с АГ. По данным А.В. Авдеева в результате бактериологического обследования 61 больного ИБС с ХСН у 26% в носоглотке обнаружен Staph. aureus [2]. Причем, контаминация носоглотки золотистым стафилококком сопровождалась признаками хронического ДВС-синдрома в коагулограмме. Автор считает, что бактериальная инфекции оказывают преимущественно провоспалительное и атерогенное действие на сосудистую стенку, приводя к более тяжелому течению коронарной болезни сердца с опосредованным усугублением процессов гибернации и постинфарктного ремоделирования миокарда.

В литературе обсуждается значение при ХОБЛ и ИБС Chlamydophila pneumoniae [10; 24; 36; 130; 131; 132; 229; 231; 281; 313; 316]. Большинство исследований основано на определении уровня иммуноглобулинов к Chlamydophila pneumoniae в сыворотке крови, так как прямые методы диагностики хламидий достаточно сложные и трудоемкие. Для хламидофильной инфекции характерна вместе с тем вариабельность выраженности и продолжительности гуморального иммунного ответа, что существенно осложняет трактовку как положительных, так и отрицательных результатов серологических методов исследования [231]. На сегодняшний день можно обеспечить серологическую дифференциальную диагностику таких состояний, как: «инфекция есть» или «инфекции нет, но существует еще остаточная серопозитивность». Критериями острой фазы первичной инфекции выступают значимые титры иммуноглобулинов класса М, наличия хронической инфекции или реинфекции – одновременно положительные результаты тестов на иммуноглобулины класса А и класса G или только на иммуноглобулины класса А в любых титрах, остаточной серопозитивности (перенесенной инфекции)

– только позитивные ответы на иммуноглобулины класса G. Распространенность антихламидофилезных антител по данным сероэпидемиологических исследований достигает 55% среди взрослого населения, при этом чаще серопозитивными оказываются мужчины [36]. В нашем исследовании остаточная серопозитивность к Chlamydophila pneumoniae выявлена в 6,7% случаев у практически здоровых лиц, в 12,5% – у больных изолированной ХОБЛ, в 26,7% – при изолированной ИБС, в 13,3% – при изолированной АГ, в 33,3% – при сочетании ХОБЛ с ИБС и в 12,5% – при сочетании ХОБЛ с АГ. Статистически значимыми были различия между группой больных ХОБЛ с ИБС и практически здоровыми лицами (χ^2 = 5,46, df = 1, p = 0,014). Возможно, не высокий процент выявления иммуноглобулин G-серопозитивных пациентов объясняется возрастом обследованных лиц. Так при анализе распространенности хламидийной инфекции в различных возрастных группах В.Ф. Кубышкиным с соавт. была отмечена достоверно более высокая частота выявления маркеров C. pneumoniae у пациентов в возрасте до 60 лет по сравнению с больными пожилого возраста [156].

Сведения литературы по обнаружению антихламидофилезных антител при ИБС разняться существенно [2; 132; 281]. По результатам микроиммунофлюоресценции среди больных со стабильной ИБС (стенокардия напряжения II–III функциональных классов), выполненной К.С. Уметским группа иммуноглобулин G-сероположительных составила 77,4% [281]. Т.Г. Кванталиани установлено, что частота выявления вторичной латентной хронической хламидийной инфекции среди больных коронарной болезнью сердца составляет 14,3% [132]. А.В. Авдеевым у больных ИБС, осложненной ХСН, иммуноглобулины класса G к Chlamydophila pneumoniae тестировались в 14,7% случаев, чаще у лиц с III–IV функциональным классом стенокардии напряжения и инфарктом миокарда в анамнезе [2]. Прогрессирование ИБС с формированием острых форм ассоциировано с реинфекцией или обострением хронической хламидофильной инфекции и характеризуются более высокой частотой выявления положительных титров антител иммуноглобулинов класса G и A к Chlamydophila pneumoniae [229; 316]. Так Р.М. Шахнович показано, что серопозитивность к Chlamydophila pneumoniae была мак-

симальна у больных с острым коронарным синдромом, причем без подъема ST и составила 20%, с подъемом ST - 10,7% , ниже у стабильных больных и минимальна в контроле [316].

У обследованных нами больных ХОБЛ в целом по группе установлено наличие статистически значимых ($p < 0,05$) корреляционных связей между иммуноглобулин G-позитивностью к Chlamydophila pneumoniae и частотой обострения бронхолегочного заболевания (коэффициент корреляции Gamma – 0,51), $ОФВ_1$ (коэффициент корреляции Gamma – 0,55), СрДЛА (коэффициент корреляции Gamma 0,39). У больных как с изолированной ИБС, так и при сочетанной патологии ХОБЛ с ИБС не выявлено статистически значимых различий и в показателях липидного спектра крови в зависимости характера реакции на антитела иммуноглобулины класса G к Chlamydophila pneumoniae. Установленное при настоящем исследовании статистически значимое различие в уровне провоспалительных цитокинов и маркеров оксидативного стресса у серопозитивных больных ХОБЛ (как при наличии ИБС, так и без нее) по сравнению с серонегативными является фактом, свидетельствующим против «невинного» выявления иммуноглобулин G-серопозитивности к Chlamydophila pneumoniae. В целом у больных ХОБЛ выявлены статистически значимые ($p < 0,05$) корреляционные связи между иммуноглобулин G-позитивностью к Chlamydophila pneumoniae и уровнями в крови ИЛ-1β (коэффициент корреляции Gamma 0,51), ФНО-α (коэффициент корреляции Gamma 0,60), МДА (коэффициент корреляции Gamma 0,57) и активностью каталазы (коэффициент корреляции Gamma -0,57). Полученные результаты согласуются с данными литературы [130; 281].

В ходе настоящего исследования установлено, что наиболее высокий уровень ИЛ-1β, ФНО-α МДА в крови и самая низкая активность каталазы определялись у больных ХОБЛ с ИБС (111,5 (67,8:167,8) пг/мл, 30,3 (11,2:58,5) пг/л, 4,5 (3,0:5,0) ммоль/л и 18,2 (16,6:20,2) мКат/л), соответственно) и у больных ХОБЛ, осложненной ХЛС (141,1 (115,2:170,1) пг/л, 38,4 (22,3:57,4) пг/мл, 3,6 (3,1:4,8) ммоль/л и 17,9 (16,9:18,9) мКат/л, соответственно). Средние показатели уровней изучаемых провоспалительных цитокинов, МДА и активности каталазы статисти-

чески значимо отличались у больных ХОБЛ с ИБС и изолированной ХОБЛ (p = 0,008, p = 0,010, p < 0,001, p = 0,022 соответственно), а также у больных ХОБЛ с ИБС и изолированной ИБС (p < 0,001, p = 0,010, p < 001, p = 0,003, соответственно). Выявлены статистически значимые различия в уровне ИЛ-1β (p = 0,046) у пациентов ХОБЛ с АГ по сравнению с больными изолированной ХОБЛ и в уровнях ИЛ-1β, ФНО-α, МДА и активности каталазы (p < 0,001, p = 0,033, p = 0,041, p = 0,024, соответственно) по сравнению с больными изолированной АГ. Уровни ФНО-α, МДА в крови и активность каталазы статистически значимо отличались у пациентов ХОБЛ с ИБС и ХОБЛ с АГ (p = 0,022, p = 0,001, p = 0,004, соответственно). У больных изолированной ХОБЛ при наличии ХЛС отмечен статистически значимо более высокий уровень в крови ИЛ-1β (p < 0,001), ФНО-α (p < 0,001), МДА (p = 0,001) и более низкая активность каталазы (p = 0,002) по сравнению с группой лиц, не имеющих этого осложнения.

Отмечены существенные (p < 0,05) корреляционные связи у больных ХОБЛ между уровнем в крови ИЛ-1β и уровнями в крови ФНО-α (R = 0,72), МДА (R = 0,68), активностью каталазы (R = -0,72), наличием положительной реакции на СРБ (коэффициент корреляции Gamma 0,32), а также между уровнем в крови ФНО-α и положительной реакцией на СРБ (коэффициент корреляции Gamma 0,48), уровнем МДА (R = 0,62), активностью каталазы (R = -0,58). Величины коэффициентов корреляции между уровнями провоспалительных цитокинов в крови и показателями, отражающими состояние системы ПОЛ – антиоксиданты, были выше у пациентов с коморбидной патологией. У больных ХОБЛ отмечены статистически значимые (p < 0,05), но не сильные корреляционные связи между уровнями в крови холестерина и ИЛ-1β, ФНО-α, МДА, активностью каталазы (R = 0,34, R = 0,31, R = 0,39, R = -0,35, соответственно).

У пациентов с ХОБЛ имели место статистически значимые (p < 0,05) корреляционные связи между уровнем в крови ИЛ-1β, ФНО-α, МДА, активностью каталазы и частотой обострения заболевания (R = 0,45, R = 0,45, R = 0,43, R = -0,55, соответственно), показателями $ОФВ_1$ (R = -0,71, R = -0,57, R = -0,65, R = 0,71, соответственно), SaO_2 (R = -0,57, R = -0,51, R = -0,47, R = 0,52, соответственно),

СрДЛА (R = 0,79, R = 0,64, R = 0,61, R = -0,67, соответственно), индексом Боде (коэффициент корреляции Gamma 0,65; 0,63; 0,53; -0,57).

Полученные результаты подтверждают данные Н.А. Кароли, Т.О. Костровой, В.В. Гайнитдиновой с соавт., А.Э. Поливановой, Л.Ю. Долиной с соавт., Е.А. Лаптевой с соавт., К.А. Ларичевой об увеличении уровней провоспалительных цитокинов в крови и усилении оксидативного стресса по мере нарастания тяжести ХОБЛ и декомпенсации ХЛС [65; 94; 123; 151; 166; 167; 232]. Установленные в ходе настоящего исследования факты и данные литературы [95; 223; 277] свидетельствуют, что присоединение кардиоваскулярной патологии к имеющемуся респираторному заболеванию сопровождается более выраженной активации провоспалительных цитокинов и депрессией антиоксидантной защиты.

Выполненный сравнительный анализ показателей допплерэхокардиоскопии у больных изолированной ХОБЛ, осложненной ХЛС и без него, подтвердил имеющиеся в литературе данные о вовлечении в процессы ремоделирования при ХОБЛ как правых, так и левых отделов сердца [90; 123; 207; 242; 250; 307]. Нами определены существенно (p = 0,033–0,034) более высокие показатели размеров ЛП у больных ХОБЛ с ХЛС по сравнению с пациентами без ХЛС. При декомпенсации ХЛС у больных ХОБЛ статистически значимо (p = 0,017) снижалась величина ФВ ЛЖ. Наличие связи между сократимостью левого и правого желудочков при ХОБЛ отмечено и другими исследователями [14].

В 50,0% случаев среди больных ХОБЛ были выявлены признаки легочной гипертензии, при сочетании ХОБЛ с ИБС в – 52,8%, а при сочетании ХОБЛ с АГ – в 45,8%. Показатели СрДЛА не имели статистически значимых различий у больных изолированной ХОБЛ и с коморбидной патологией. Гипертрофия миокарда правого желудочка была выявлена у 19 человек (47,5%) изолированной ХОБЛ, у 18 (50,0%) – при ХОБЛ с ИБС, у 8 человек (37,3,0%) – при сочетании ХОБЛ с АГ. По данным Н.А. Кароли, В.И. Павленко, А.Ю. Рябовой признаки гипертрофии и дилатации правого желудочка развивались чаще при сочетании ХОБЛ с ИБС, особенно при наличии инфаркта миокарда по сравнению с изолированной ХОБЛ [123; 223; 242]. В выполненном Н.Ю. Григорьевой исследовании

выявлены статистически значимо более высокие показатели размеров ПП, СрДЛА в группе больных ХОБЛ с ИБС чем у больных изолированной ХОБЛ, в то время как показатель ТПСПЖ между этими группами существенно не различался [80]. Состояние гемодинамики малого круга кровообращения при изолированной ХОБЛ и ее ассоциации со стабильной стенокардией напряжения по результатам исследования О.В. Голотиной характеризуется равнозначным повышением систолического, среднего и диастолического давления в легочной артерии [75].

Диастолическая дисфункция правого желудочка среди включенных нами в исследование больных изолированной ХОБЛ была установлена у 20 человек (50%), при сочетании ХОБЛ с ИБС у – 27 (75,0%), при сочетании ХОБЛ с АГ у - 14 (58,3%). Среди пациентов изолированной ХОБЛ без ХЛС диастолическая дисфункция правого желудочка выявлена у 4 (19,1%), а при наличии ХЛС – у 16 (84,2%) (различия статистически значимы (χ^2 = 14,4, df = 1, p < 0,001). Частота регистрации диастолической дисфункции правого желудочка у лиц с сочетанной патологией в виде ХОБЛ и ИБС была статистически значимо выше, по сравнению с лицами с изолированной ХОБЛ (χ^2 = 4,0, df = 1, p = 0,045). Полученные нами данные по распространенности в целом диастолической дисфункции правого желудочка у больных ХОБЛ совпадают с данными литературы [75; 320].

Отмечены статистически значимые различия в показателях размеров ЛП, ТЗСЛЖ, ТМЖП, иММЛЖ, ФВ ЛЖ у больных при наличии коморбидной патологии (ИБС и АГ) по сравнению с больными изолированной ХОБЛ, в величинах размеров ЛП, иКСО ЛЖ, иКДО ЛЖ, иММЛЖ по сравнению с больными изолированной ИБС и в значении иММЛЖ по сравнению с больными изолированной АГ. Гипертрофия миокарда левого желудочка идентифицирована у 30 больных (83,3%) ХОБЛ в сочетании с ИБС, у 20 (80,3%) – при наличии ХОБЛ с АГ, у 17 (56,7%) – с изолированной ИБС, у 18 (60,0%) – с изолированной АГ (различия статистически значимы, χ^2 = 9,2, df = 3, p = 0,027). Установлены статистически значимые различия в распределении типов ремоделирования левого желудочка между группами больных с сочетанной патологией и изолированной ХОБЛ (χ^2 = 58,6, df = 8, p < 0,001), а также между группой больных с изолированной ИБС и

ХОБЛ с ИБС (χ^2 = 10,4, df = 4, p = 0,035). У 4 больных (10%) изолированной ХОБЛ отмечена диастолическая дисфункция левого желудочка, у 26 (72,2%) – при сочетании ХОБЛ с ИБС, у 14 (58,3%) – при сочетании ХОБЛ с АГ, у 20 (66,8%) – изолированной ИБС и у 12 (40%) – изолированной АГ. Различия статистически значимы между больными изолированной ХОБЛ и с коморбидной патологией (χ^2 = 32,4, df = 2, p < 0,001). Все пациенты изолированной ХОБЛ с диастолической дисфункцией левого желудочка имели признаки ХЛС. Полученные данные, согласуются с результатами работ А.А. Некрасова, Н.Ю. Григорьевой, Д.А. Долгополовой, А.Н. Делиевой, подтверждая, что при сочетании ХОБЛ с ИБС ремоделирование левых отделов сердца выражено более значительно, чаще встречается гипертрофия ЛЖ, эксцентрический тип перестройки ЛЖ, нарушения его диастолы [80; 90; 93; 207].

Данные сравнительного анализа коэффициентов корреляции между показателями $ОФВ_1$, уровнями ИЛ-1β, ФНО-α, МДА и параметрами структурно-функционального состояния сердца у больных изолированной ХОБЛ и при коморбидной патологии представлены в Таблице 78. Во всех группах отмечено наличие корреляционных связей между показателями $ОФВ_1$, СрДЛА, ИЛ-1β, ФНО-α, МДА и размерами ПП, КДР ПЖ, ТПСПЖ, ЛП. Только у больных изолированной ХОБЛ установлены статистически значимые корреляционные связи между показателями $ОФВ_1$, СрДЛА и соотношением Е/А ПЖ, а между величинами $ОфВ_1$, СрДЛА и соотношением Е/А ЛЖ как у больных изолированной ХОБЛ, так и при сочетании ХОБЛ с ИБС. В группе больных ХОБЛ с ИБС отмечены статистически значимые корреляционные связи между показателями $ОФВ_1$, СрДЛА, ИЛ-1β, ФНО-α, МДА и иММЛЖ.

Результаты нашей работы подтверждают данные полученные другими исследователями, указывающими на высокую частоту регистрации у больных ХОБЛ нарушений ритма по данным суточного мониторирования ЭКГ [14; 90]. Отмечено статистически значимое большее среднее количество суправентрикулярных и желудочковых экстрасистол за сутки у больных изолированной ХОБЛ,

осложненной ХЛС и в целом среди больных ХОБЛ с ХЛС по сравнению с лицами, не имеющими ХЛС ($p < 0,001$, $p = 0,002$ и $p < 0,001$, $p = 0,024$ соответственно).

Таблица 78 – Корреляционные связи между показателем $ОФВ_1$, уровнем ИЛ-1β, ФНО-α, МДА и некоторыми параметрами структурно-функционального состояния сердца у больных изолированной ХОБЛ и при коморбидной патологии

Показатели	Коэффициент корреляции (R)		
	группа больных изолированной ХОБЛ	группа больных ХОБЛ+ИБС	группа больных ХОБЛ+АГ
СрДЛА-ПП	0,65	0,64	0,76
СрДЛА-КДР ПЖ	0,51	0,57	0,75
СрДЛА-ТПСПЖ	0,67	0,72	0,73
СрДЛА–Е/А ПЖ	0,41	-	-
СрДЛА-ЛП	0,60	0,37	0,57
СрДЛА-Е/А ЛЖ	-0,40	-0,57	-
СрДЛА-иММЛЖ	-	0,66	-
ОФВ-ПП	-0,51	-0,57	-0,77
$ОФВ_1$-КДР ПЖ	-0,33	-0,50	-0,65
$ОФВ_1$-ТПСПЖ	-0,53	-0,56	-0,63
$ОФВ_1$-Е/А ПЖ	0,35	-	-
$ОФВ_1$-ЛП	-0,63	-0,18	-0,56
$ОФВ_1$-Е/А ЛЖ	0,37	0,35	-
$ОФВ_1$-иММЛЖ	-	-0,49	-
ИЛ-1β-ПП	0,57	0,70	0,73
ИЛ-1β-КДР ПЖ	0,68	0,79	0,73
ИЛ-1β-ТПСПЖ	0,81	0,87	0,72
ИЛ-1β-СрДЛА	0,81	0,80	0,81
ИЛ-1β-ЛП	0,58	0,35	0,56
ИЛ-1β-иММЛЖ	-	0,59	-
ФНО-α-ПП	0,43	0,62	0,78
ФНО-α-КДР ПЖ	0,48	0,62	0,69
ФНО-α-ТПС ПЖ	0,58	0,57	0,66
ФНО-α-СрДЛА	0,73	0,48	0,66
ФНО-α-ЛП	0,34	0,39	0,43
ФНО-α-ФВ ЛЖ	0,31	-	-
ФНО-α-иММЛЖ	-	0,35	-
МДА-ПП	0,50	0,59	0,70
МДА-КДР ПЖ	0,54	0,54	0,55
МДА-ТПС ПЖ	0,46	0,55	0,55
МДА-СрДЛА	0,44	0,66	0,70
МДА-ЛП	0,54	0,17	0,53
МДА-ФВ ЛЖ	-0,32	-	-
МДА-иММЛЖ	-	0,44	-

Наджелудочковая экстрасистолия зарегистрирована нами примерно с одинаковой частотой в группах больных с изолированной патологией (ХОБЛ или ИБС) и при сочетании ХОБЛ с ИБС (97,5%, 90%, 86,1%). У больных ХОБЛ с ИБС

по данным суточного мониторирования ЭКГ статистически значимо чаще регистрировались эпизоды фибрилляции предсердий (p = 0,039), чем у больных изолированной ИБС. Желудочковая экстрасистолия наблюдалась в 52,5% случаев у больных изолированной ХОБЛ и в 94,4% – у больных при сочетании ХОБЛ с ИБС (различия статистически значимы (χ^2 = 31,3, df = 2, p < 0,001).

У лиц с сочетанием ХОБЛ+ИБС среднее количество наджелудочковых экстрасистол за сутки было статистически значимо выше, чем при изолированной ИБС и изолированной ХОБЛ (p = 0,005, p = 0,019). Среднее количество желудочковых экстрасистол за сутки у больных с ХОБЛ+ИБС было статистически значимо (p < 0,001) выше, по сравнению с лицами изолированной ХОБЛ и существенно не отличалось от группы больных изолированной ИБС.

В современной литературе формирование нарушений ритма сердца у больных ХОБЛ связывают с гипоксией, выраженностью бронхообструкции, состоянием гемодинамики, структурными изменениями миокарда, изменениями ВРС, существует также воспалительная теория аритмогенеза [82; 104; 176; 266; 291; 328]. Результаты выполненного нами корреляционного анализа так же могут свидетельствовать в пользу вышеуказанного. В группе больных изолированной ХОБЛ отмечено наличие значимых (p < 0,05) корреляционных связей между средним количеством суправентрикулярных и желудочковых экстрасистол за сутки величинами SaO_2 (R = -0,48 и R = -0,32), КДР ПЖ (R = 0,49 и R = 0,46), ТПСПЖ (R = 0,58 и R = 0,41), уровнем в крови ИЛ-1β (R = 0,68 и R = 0,35), ВРС (SDNNi (R = -0,52 и R = -0,34), pNN50% (R = -0,49 и R = -0,54)). Также отмечено наличие статистически (p < 0,05) значимых корреляционных связей между количеством наджелудочковых экстрасистол и показателями $ОФВ_1$ (R = -0,53), СрДЛА (R = 0,53), уровнями в крови ФНО-α (R = 0,61), МДА (R = 0,47). У больных ХОБЛ в сочетании с ИБС результаты корреляционного анализа свидетельствовали о наличии статистически значимой (p < 0,05) положительной связи между количеством суправентрикулярных и желудочковых экстрасистол в сутки и показателями КДР ПЖ (R = 0,40 и R = 0,42), уровнем в крови ИЛ-1β (R = 0,34 и R = 0,60), а также между количеством желудочковых экстрасистол и такими показателями, как

$ОФВ_1$ (R = -0,50), СрДЛА (R = 0,60), ТПС ПЖ (R = 0,50), иММЛЖ (r = 0,45), содержанием в сыворотке крови ФНО-α (R = 0,54), МДА (R = 0,51), активности каталазы крови (R = -0,61).

Полученные результаты указывают на прогрессивное по мере присоединения сердечно-сосудистой патологии (ХЛС, ИБС) ухудшение временных показателей ВРС, снижение высокочастотной составляющей спектрального анализа и повышение низкочастотной. У пациентов при сочетании ХОБЛ и ИБС установлено статистически значимое снижение SDNNi, rMSSD и pNN50% как по сравнению с больными ХОБЛ (p = 0,041, p = 0,002, p = 0,007), так и по сравнению с больными с ИБС (p = 0,030, p = 0,035, p = 0,026). В целом у пациентов с ХОБЛ, осложненной ХЛС, отмечено статистически значимо более низкие показатели SDNNi, rMSSD и pNN50%, HFn (p < 0,001, p = 0,003, p < 0,001, p = 0,005) и более высокий показатель LFn (p = 0,004) по сравнению с пациентами с ХОБЛ без ХЛС. Это свидетельствует о снижение доли парасимпатических влияний на сердце и относительном преобладании тонуса симпатической нервной системы при коморбидной патологии. В.С. Задионченко [104], А.М. Щикота [330], обнаружены у больных ХОБЛ аналогичные изменения показателей ВРС, а Т.Ю. Войченко, Г.М. Абрахмановой – у больных при наличии ИБС с ХОБЛ [1, 56].

Впервые у больных ХОБЛ нами отмечено наличие статистически значимых корреляционных связей между уровнем провоспалительных цитокинов в крови и показателями ВРС, величина коэффициента корреляции между этими параметрами у больных при сочетании ХОБЛ с ИБС, была ниже, чем у пациентов с изолированной ХОБЛ. Так, в группе пациентов с изолированной ХОБЛ наблюдались статистически значимые (p < 0,05) корреляционные связи между временными, спектральными показателями ВРС (SDNNi, rMMSD, pNN50%, LFn, HFn) и уровнем ФНО-α в крови (R = -0,56, R = -0,51, R = -0,66, R = 0,49 и R = -0,48, соответственно), уровнем ИЛ-1β в крови (R = -0,60, R = -0,63, R = -0,70, R = 0,54 и R = -0,52, соответственно). В группе больных с коморбидной патологией установлены статистически значимые (p < 0,05) корреляционные связи между такими времен-

ными показателями как SDNNi, rMMSD, pNN50% и уровнем ФНО-α в крови (R = -0,25, R = -0,32, R = -0,35, соответственно).

Данные литературы по исследованию СМАД у больных ХОБЛ и результаты нашей работы свидетельствуют о преобладании у них при присоединении типов суточной кривой АД, характеризующихся недостаточной степенью ночного снижения. В выполненном нами исследовании отмечены такие особенности АГ при ХОБЛ, как: повышенная вариабельность АД и более значительное повышение среднего диастолического АД. В работе Т.А. Аксеновой при изучении особенностей течения гипертонической болезни при присоединении к ХОБЛ также отмечено преобладание профиля нондиппер, зарегистрирован у 44,4% пациентов, тогда как при изолированной гипертонической болезни – в 25,81% (p = 0,0076) [15].

В.А. Сергеева считает, что во время сна у категории больных ХОБЛ с АГ возникают периоды гипоксемии и гиперкапнии, приводящие к нейрогуморальной активации [247]. Возможно, именно нейрогуморальная активация приводит к активации системы провоспалительных цитокинов. Проведённое нами сопоставление показателей суточного мониторирования АД и системного уровня провоспалительных цитокинов, МДА и активности каталазы крови показало наличие у больных ХОБЛ с АГ и с изолированной АГ, имеющих суточный профиль АД (систолического и диастолического) «nondippers», более высокий средний уровень ИЛ-1β в сыворотке крови, чем у лиц, имеющих суточный профиль АД типа «dippers» (различия статистически значимы, p = 0,014, p = 0,026 и p = 0,018, p = 0,041). У пациентов с коморбидной патологией, имеющих суточный профиль диастолического АД типа «nondippers» отмечены статистически значимо более высокие уровни ФНО-α (p = 0,037), МДА (p = 0,021) и более низкая активность каталазы (p = 0,030) в крови по сравнению с лицами, имеющими суточный профиль «dippers». Коэффициент корреляции между уровнем ИЛ-1β в крови и типом суточного профиля систолического и диастолического АД у больных ХОБЛ+АГ составил 0,53 и 0,54 ($p < 0,05$), соответственно.

У больных ХОБЛ имеет место нарушение функционального состояния микроциркуляции. Микроциркуляторные нарушения прогрессируют при увеличении

стадии бронхолегочного заболевания и присоединения коморбидной патологии и характеризуются формированием наиболее неблагоприятных гемодинамических типов микроциркуляции. По данным выполненного нами исследования установлены статистически значимые различия в частоте регистрации гемодинамических типов микроциркуляции у больных изолированной ХОБЛ, осложненной ХЛС, в целом у больных ХОБЛ с ХЛС и без него (χ^2 = 26,6, df = 3, p < 0,001, χ^2 = 58,5, df = 4, p < 0,001, соответственно). При наличии у больных ХОБЛ ХЛС возрастала частота регистрации застойного гемодинамического типа микроциркуляции (до 68,4% в группе больных изолированной ХОБЛ и до 55,6% в целом при ХОБЛ) и стазического (до 26,3% и 33,3%, соответственно). Выявлены существенные различия в частоте регистрации гемодинамических вариантов нарушения микроциркуляции между больными ХОБЛ в сочетании с ИБС и больными изолированной ХОБЛ (χ^2 = 19,2, df = 4, p = 0,001) и изолированной ИБС (χ^2 = 11,2, df = 4, p = 0,024), а также между больными ХОБЛ в сочетании с АГ и больными изолированной ХОБЛ (χ^2 = 18,9, df = 4, p = 0,001) и изолированной АГ (χ^2 = 12,7, df = 4, p = 0,013). Ведущим гемодинамическим типом нарушения микроциркуляции у больных ХОБЛ в сочетании с ИБС был застойный (50%), а у больных ХОБЛ в сочетании с АГ – гиперемический (33%). Полученные данные согласуются с результатами работ И.С. Шпагина [326], О.В. Смирновой [259], И.В. Тихоновой [275].

Современные направления в микроциркуляторных исследованиях заключаются в изучении молекулярных основ микроциркуляторных событий, в исследовании сложных взаимодействий между многочисленными регуляторными механизмами. Проведенный статистический анализ у больных изолированной ХОБЛ установил присутствие значимых корреляционных связей между ПМ и частотой обострения бронхолегочного заболевания (r = -0,56, p = 0,012), величиной СрДЛА (r = -0,81, p = 0,005), показателем ОФВ$_1$ (r = 0,82, p < 0,001), показателем SaO_2 (r = 0,59, p = 0,008), уровнем ИЛ-1β в крови (r = -0,81, p < 0,001), уровнем ФНО-α в крови (r = -0,73, p < 0,001), уровнем МДА в крови (r = -0,55, p = 0,015), активностью каталазы в крови (r = 0,59, p = 0,008) и показателем SDNNi (r = 0,58, p =

0,010). У пациентов ХОБЛ в сочетании с ИБС отмечены статистически значимые корреляционные связи между величинами ПМ и СрДЛА (r = -0,33, p = 0,047), ФВ ЛЖ (r = 0,33, p = 0,047), Е/А ЛЖ (r = 0,37, p = 0,027), а также между показателем ALF и уровнем ИЛ-1β в крови (r = -0,41, p = 0,014). У больных ХОБЛ в сочетании с АГ имели место статистически значимые корреляционные связей между величинами ПМ и СрДЛА (r = -0,46, p = 0,023), $ОФВ_1$ (r = 0,62, p=0,001), уровнями в крови ИЛ-1β (r = -0,52, p = 0,009), МДА (r = -0,42, p = 0,040), активностью каталазы в крови (r = 0,44, p = 0,031), а также между показателем ALF и уровнями в крови ИЛ-1β (r = -0,69, p < 0,001), МДА (r = -0,56, p = 0,005), активностью каталазы (r = 0,54, p = 0,007).

Таким образом, установленные связи между системным уровнем провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β и ФНО-α), МДА, активностью каталазы и параметрами вентиляционной функции легких, некоторыми показателями допплерэхокардиоскопии, суточного мониторирования ЭКГ, СМАД, лазерной допплеровской флоуметрии позволяют подтвердить важную роль изученных провоспалительных молекул и оксидативного стресса в генезе сердечно-сосудистых нарушений у больных ХОБЛ.

Для формирования сердечно-сосудистых расстройств различной нозологической принадлежности важны генетически обусловленные вариации активности белков, в том числе принимающие участие в запуске воспалительных реакций, активации ренинангиотензиновой системы, нарушений липидного метаболизма. Обзор литературы определил наш выбор в пользу изучения у больных ХОБЛ полиморфизмов генов C3953T IL-1β, G-308A гена TNF-α, C-262T каталазы, e2/e3/e4 APOE, I/D ACE и A1166C AGT2R1 [22; 69; 70; 99; 150; 225; 335; 439].

Результаты исследования свидетельствуют об отсутствии статистически значимые различий в регистрации частот генотипов и аллелей по изученным полиморфизмам генов IL-1β, TNF-α, каталазы, ACE, AGT2R1 у больных ХОБЛ и практически здоровых жителей Астраханской области. Согласно данным литературы, большинство исследований, в том числе отечественные, выполненных в различных этнических группах, также указывают на отсутствие ассоциации по-

лиморфизмов генов провоспалительных цитокинов (Il-1β и TNF-α), антиоксидантных ферментов с развитием ХОБЛ [13; 150; 299; 302; 335; 394; 419; 426; 446]. Частота встречаемости различных генотипов и аллелей по изучаемым полиморфизмам генов провоспалительных цитокинов, каталазы, ренинангиотензиновой системы не различалась в зависимости от тяжести течения у больных изолированной ХОБЛ, при этом необходимо отметить, что в исследование не включались пациенты с первой стадией заболевания. Однако нами были обнаружены значимые различия в распределении генотипов по полиморфизму I/D гена ACE (p = 0,014) и C-262T гена каталазы (p = 0,009) у больных изолированной ХОБЛ с различной частотой обострения заболевания. Проведенный корреляционный анализ показал статистически значимую корреляционную связь между полиморфизмом C-262T гена каталазы и показателем частоты обострения заболевания (коэффициент корреляции Gamma -0,79, p<0,05). В работе Н.А. Кузубовой также была выявлена тенденция к нарастанию частоты обострений заболевания у больных ХОБЛ, носителей высокопродуцирующего аллеля D гена ACE [161].

Выбранные для изучения полиморфизмы генов согласно данным литературы могут рассматриваться в качестве генов кандидатов для формирования ИБС, АГ и гипертрофии левого желудочка. Нами обнаружены значимые различия в частоте встречаемости генотипов и аллелей по полиморфизмам C-262T гена каталазы, e2/e3/e4 гена APO-E между группой практически здоровых лиц жителей Астраханской области и больными изолированной ИБС (χ^2 = 10,6, p = 0,005 и χ^2 = 9,69, p = 0,046, соответственно). Носительство генотипа CT по полиморфизму C-262T гена каталазы у жителей Астраханской области может выступать в качестве одного из протективного фактора в отношении формирования ИБС (OR = 0,51, ДИ 0,29:0,87). OR вероятности формирования ИБС у жителей Астраханской области носителей аллеля e4 по полиморфизму e2/e3/e4 гена APO-E составил 1,8, ДИ 1,33:2,48. Считаем целесообразным продолжение данного фрагмента работы с проведением обследования большего контингента больных ИБС и сопоставления полученных данных с параметрами структурно-функционального состояния сердца и коронарных сосудов, так как в цели настоящего исследования изучение

ассоциации полиморфизмов генов с ИБС у жителей Астраханской области напрямую не входило. Между практически здоровыми лицами Астраханской области и больными изолированной АГ не установлено значимых различий в частоте встречаемости генотипов и аллелей по полиморфизму I/D гена ACE (χ^2 = 4,08, df = 2, p = 0,130 и χ^2 = 2,78, df = 1, p = 1,000). В литературе, несмотря на проводимые популяционные исследования, до сих пор не существует единого мнения по оценке связи между полиморфными вариантами гена ACE и формированием АГ, клиническими особенностями ее течения, [28; 157;158; 171; 189; 248; 297; 323].

Средний уровень ИЛ-1β в крови у практически здоровых лиц Астраханской области носителей генотипов CT+TT полиморфного локуса C3953T гена IL-1β был статистически значимо (p < 0,001) выше, чем у носителей генотипа CC, а у носителей генотипа CC полиморфного локуса C-262T гена каталазы отмечена более низкая активность каталазы и более высокий уровень МДА в крови, чем у носителей генотипа CT (p = 0,001 и p < 0,001, соответственно). В выборке больных изолированной ХОБЛ и в целом у больных ХОБЛ были получены аналогичные данные. Так у больных изолированной ХОБЛ, и в целом при ХОБЛ, уровень ИЛ-1β в крови был статистически значимо более высоким у лиц носителей генотипов CT+TT, чем у лиц с генотипом CC (p = 0,006, p < 0,001, соответственно). У больных изолированной ХОБЛ и в целом у больных ХОБЛ обладающих генотипом CC полиморфного локуса C-262T гена каталазы наблюдались статистически значимые более низкие значения активности каталазы и более высокие значения МДА в крови, чем у лиц носителей генотипа CT (p = 0,004, p = 0,001 и p < 0,001, p < 0,001, соответственно). Пациенты с изолированной ХОБЛ и в целом с ХОБЛ из группы с генотипами GA+AA по полиморфизму G-308A гена TNF-α имели статистически значимо более высокие значения ФНО-α в сыворотке крови (p = 0,014 и p < 0,001, соответственно), чем носители генотипа GG.

Интересными представляются полученные результаты по выявлению статистически значимых различий в уровнях ИЛ-1β, МДА и активности каталазы в крови у больных как изолированной ХОБЛ, так и в целом при ХОБЛ при различ-

ных генотипах полиморфного локуса I/D гена ACE. Отмечен статистически значимо более высокий уровень ИЛ-1β, МДА и более низкая активность каталазы в крови у носителей генотипа ID по сравнению с носителями генотипа II (p = 0,001, p = 0,005, p = 0,005 и p < 0,001, p = 0,045 и p = 0,015, соответственно). В литературе описана возможность влияния одного гена на уровень экспрессии другого, хотя непосредственные механизмы такого взаимодействия пока остаются неизученными [171].

Изучая ассоциацию полиморфизмов генов с характером сердечно-сосудистой патологии у больных ХОБЛ, нами выявлены существенные различия в регистрации частот генотипов и аллелей по полиморфному локусу C3953T гена IL-1β (p = 0,019, p = 0,006, соответственно) и частот генотипов по полиморфизму I/D гена ACE (p = 0,004) у больных изолированной ХОБЛ с легочной гипертензией и в ее отсутствие. OR вероятности формирования легочной гипертензии для аллеля T и генотипа CT+TT по полиморфизму C3953T гена IL-1β составил 2,0 (ДИ 1,42–2,88) и 2,33 (ДИ 1,34–4,8), соответственно. OR вероятности формирования легочной гипертензии для генотипа ID по полиморфизму I/D гена ACE составил 4,33 (ДИ 1,18–15,97). Отмечен статистически значимо более низкий уровень СрДЛА у больных изолированной ХОБЛ носителей генотипа CC полиморфного локуса C3953T гена IL-1β по сравнению с носителями генотипов CT+TT (p = 0,004) и у носителей генотипа II полиморфного локуса I/D гена ACE по сравнению с носителями генотипов ID и DD (p = 0,001, p = 0,008). Полученные нами данные по ассоциации полиморфизма I/D гена ACE с формированием легочной гипертензии при ХОБЛ согласуются с результатами работ S Simsek. с соавт. [441] и R.J. van Suylen с соавт. [453].

Носители генотипа AA полиморфного локуса A1166C гена AGT2R1 из группы изолированной ХОБЛ имели статистически значимо более высокие средние значения ТПС ПЖ (p = 0,021) и КДР ПЖ (p = 0,026) и более низкие такие показатели ВРС, как rMSSD (p = 0,019), pNN50% (p=0,004), HFn (p = 0,001) по сравнению с носителями генотипов AC+CC. Носители генотипа CC по полиморфизму

C3953T гена IL-1β в выборке пациентов изолированной ХОБЛ имели существенно ($p < 0,05$) более высокий показатель микроциркуляции, чем носители генотипов CC+TT.

Получены статистически значимые различия в частоте встречаемости генотипов по полиморфизму C-262T гена каталазы ($\chi^2 = 6,1$, $p = 0,046$) и по полиморфизму e2/e3/e4 гена APO-E ($\chi^2 = 16,9$, $p = 0,002$) между группой практически здоровых лиц и больными ХОБЛ+ИБС. Жители Астраханской области носители генотипа CT по полиморфизму C-262T гена каталазы имели меньшие шансов формирования сочетанной патологии в виде ХОБЛ и ИБС (OR = 0,52, ДИ 0,33–0,83), а у носителей генотипа e3/e4 по полиморфизму e2/e3/4 гена APO-E это шанс повышался (OR = 2,14, ДИ 1,46–3,15).

Установлены статистически значимые различия в частоте регистрации генотипов и аллелей по полиморфизму G-308A гена TNF-α ($\chi^2 = 7,04$, $p = 0,030$ и $\chi^2 = 6,46$, $p = 0,011$, соответственно), полиморфизму e2/e3/e4 гена APO-E ($\chi^2 = 17,8$, $p = 0,001$) и в частоте встречаемости генотипов по полиморфизму C-262T гена каталазы ($\chi^2 = 9,46$, $p = 0,009$) между больными изолированной ХОБЛ и пациентами, имевшими ХОБЛ+ИБС. OR вероятности формирования ИБС у больных ХОБЛ для аллеля A по полиморфизму G-308A гена TNF-α составил 1,73, ДИ 1,27–2,38, а генотип GG и аллель G выступали в качестве протективного фактора (OR = 0,51, ДИ 0,34–0,79 и OR = 0,58, ДИ 0,42–0,79). OR вероятности формирования ИБС у больных ХОБЛ, носителей генотипа e3/e4 и аллеля e4 составил 2,6, ДИ 1,73–3,98 и 2,00, ДИ 1,47–2,60, соответственно. Различия в частоте встречаемости различных генотипов по полиморфизму C-262T гена каталазы между больными изолированной ХОБЛ и пациентами ХОБЛ+ИБС, возможно, объясняется присутствием в группе больных с сочетанной патологией лиц, имевших большее количество обострений ХОБЛ.

При анализе у больных ХОБЛ с ИБС показателей липидного спектра крови в зависимости от полиморфизма изученных генов обнаружен статистически значимо более высокий уровень общего ХС и ХС ЛПНП у лиц с генотипом GA по

полиморфизму G-308A гена TNF-α чем у пациентов с генотипом GG (p = 0,012 и p = 0,040, соответственно), у лиц с генотипом CC по полиморфизму C-262T гена каталаза чем у пациентов с генотипом CT (p = 0,009 и p = 0,025, соответственно), у лиц с генотипом e3/e4 по полиморфизму e2/e3/e4 гена APO-E, чем у пациентов с генотипом e3/e3 (p = 0,013 и p = 0,023, соответственно).

Отмечены существенные различия в частоте регистрации генотипов и аллелей по полиморфизму I/D гена ACE (χ^2 = 10,0, df = 2, p = 0,004 и χ^2 = 6,38, df = 1, p = 0,012, соответственно) и – генотипов по полиморфизму C3953T гена IL-1β (χ^2 = 9,34, df = 2, p = 0,009) между группами больных изолированной ХОБЛ и больными ХОБЛ с АГ. OR вероятности формирования АГ у больных ХОБЛ жителей Астраханской области для генотипа DD по полиморфизму I/D гена ACE составил 1,83, ДИ 1,18–2,83, для аллеля D – 1,95, ДИ 1,18–3,22, а для генотипов CT+TT по полиморфизму C3953T гена IL-1β – 2,28, ДИ 1,21–4,34.

Результаты сопоставления полиморфизмов генов и показателей допплерэхокардиоскопии у больных ХОБЛ с ИБС показали, что лица с генотипами CT+TT по полиморфизму C3953T гена IL-1β имели статистически значимо более высокие показатели размеров ЛП (p = 0,015, p < 0,001), ТПС ПЖ (p = 0,005), СрДЛА (p = 0,002), ОЛС (p = 0,003) и более низкие показатели ФВ ЛЖ (p = 0,041) по сравнению с носителями генотипа CC, носители генотип GA по полиморфизму G-308A гена TNF-α имели статистически значимо более высокие показатели размеров ЛП (p = 0,025, p = 0,048), иКСР ЛЖ (p = 0,013), иКСО ЛЖ (p = 0,017), а также более низкие показатели ФВ ЛЖ (p = 0,017) по сравнению с носителями генотипом GG. У пациентов ХОБЛ+ИБС с II генотипом по полиморфизму I/D гена ACE значения показателей ТМЖП, ПП, КРД ПЖ, ТПСПЖ, СрДЛА, иММЛЖ, ЛА были статистически значимо ниже, а показатель Е ЛЖ выше по сравнению с пациентами с генотипами ID и DD (p = 0,021, p = 0,013, p = 0,010, p = 0,028, p = 0,014, p = 0,010, p = 0,021, p = 0,024 и p = 0,019, p = 0,041, p = 0,021, p = 0,043, p = 0,013, p < 0,001, p = 0,046, p = 0,015, соответственно). Средние показатели ТПСПЖ, СрДЛА, ЛА, иММЛЖ в группе больных с ассоциированной патологией, имеющих генотип AA по полиморфизму A1166C гена AGT2R1, были выше, чем в группе больных с ге-

нотипами AC+CC (различия статистически значимы, p = 0,004, p = 0,022, p = 0,028, p = 0,020 соответственно). Средние показатели А ЛЖ у больных ХОБЛ+ИБС, обладающих генотипом AA по полиморфизму A1161C гена AGT2R1, были выше, а показатели Е/А ЛЖ ниже, чем у пациентов с генотипами AC+CC (различия статистически значимы, p = 0,014, p = 0,012).

У пациентов ХОБЛ с АГ, имевших генотип CT по полиморфизму C3953T гена IL-1β, отмечены статистически более высокие показатели размеров ЛП, иКСР ЛЖ, иКСО ЛЖ, А ЛЖ, СрДЛА, ОЛС и более низкая величина ФВ ЛЖ по сравнению с носителями генотипа CC (p = 0,030, p = 0,013, p = 0,030, p = 0,034, p = 0,022, p = 0,011, p = 0,025 и p = 0,032, соответственно). В этой выборке больных у носителей генотипа GA по полиморфизму G-308A гена TFN-α получены статистически более высокие показатели размеров ПП и СрДЛА чем у носителей генотипа GG (p = 0,026, p = 0,040, p = 0,036, соответственно). Величина показателя иММЛЖ была статистически значимо выше у больных ХОБЛ с АГ, имевших DD генотип по полиморфизму I/D гена ACE, по сравнению с больными с генотипами II+ID (p = 0,003). Показатель Е/А ЛЖ у носителей генотипа DD по полиморфизму I/D гена ACE был значимо (p = 0,021) ниже, чем у носителей генотипов II+ID.

Впервые в ходе данной работы были определены взаимосвязи между носительством отдельных генотипов по изучаемым полиморфизмам генов и параметрами ВРС у больных ХОБЛ в сочетании с ИБС. У лиц с генотипом GA по полиморфизму G-308A гена TNF-α средние показатели LFn были статистически значимо более высокие, а HFn – более низкие по сравнению с лицами с генотипом GG (p = 0,008 и p = 0,008, соответственно). Средние показатели SDNNi, pNN50%, rMMSD в этой же выборке больных были ниже у носителей генотипа CC по полиморфизму C-262T гена каталазы, чем у носителей CT и TT (различия статистически значимы, p = 0,003, p = 0,011, p = 0,035 и p = 0,037, p = 0,002, p = 0,034, соответственно).

Впервые у больных ХОБЛ с АГ проведено сопоставление изучаемых полиморфизмов генов с характером суточного профиля АД. Установлены статистически значимые различия в распределении генотипов по полиморфизмам C3953T

гена IL-1β и I/D гена ACE в зависимости от суточного профиля систолического АД (χ^2 = 9,33, df = 2, p = 0,009 и χ^2 = 13,0, df = 4, p = 0,011, соответственно) и частоте встречаемости генотипов по полиморфизму I/D гена ACE в зависимости от суточного профиля диастолического АД (χ^2 = 15,3, df = 4, p = 0,004).

Анализируя полученные данные по зависимости показателей структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы в целом у больных ХОБЛ, можно отметить наличие статистически значимой корреляции ($p < 0,05$) между полиморфизмом I/D гена ACE и легочной гипертензией (коэффициент корреляции Gamma 0,41), гипертрофией правого и левого желудочка (коэффициент корреляции Gamma -0,51 и 0,54, соответственно), показателем микроциркуляции (коэффициент корреляции Gamma -0,21), между полиморфизмом A1166C гена AGT2R1 и легочной гипертензией (коэффициент корреляции Gamma -0,36), гипертрофией правого желудочка (коэффициент корреляции Gamma -0,67), между полиморфизмом C3953T гена IL-1β и легочной гипертензией (коэффициент корреляции Gamma 0,74), гипертрофией правого желудочка (коэффициент корреляции Gamma 0,56), показателем микроциркуляции (коэффициент корреляции Gamma - 0,21), между полиморфизмом G-308A гена TNF-α и гипертрофией правого и левого желудочка (коэффициент корреляции Gamma 0,33 и 0,42, соответственно), систолической и диастолической дисфункцией левого желудочка (коэффициент корреляции Gamma -0,27), ВРС (коэффициент корреляции Gamma с показателем SDNNi – 0,44).

Эффективность одних и тех же лекарственных средств у различных больных неодинакова. Эти отличия во многом могут определяться генетическими факторами. Выполненный нами фрагмент исследования по оценке эффективности длительной стандартной бронхолитической терапии (с применением тиотропия бромида) у больных ХОБЛ тяжелого течения носителей различных генотипов по полиморфизму генов провоспалительных цитокинов и антиоксидантов свидетельствует, что у больных изолированной ХОБЛ тяжелого течения с генотипом CT по полиморфизму C-262T гена каталазы темпы снижения ОФВ$_1$ через 12, 18 и 24 месяцев регулярного лечения были статистически ниже и показатель РИ

через 2 года также статистически значимо уменьшался по сравнению с лицами с генотипом CC. В группе больных ХОБЛ, осложненной ХЛС при оценке эффективности стандартной бронхолитической терапии с добавлением ингибиторов рецепторов ангиотензина II (препарат лозартан) у лиц имевших генотип AA по полиморфизму A1166C гена AGT2R1 через 18 месяцев отмечено статистически значимое снижение показателей КДР ПЖ (p = 0,043), ТПСПЖ (p = 0,001) и СрДЛА (p = 0,095), а через 24 месяца статистически значимое повышение показателя теста с 6-ти минутной ходьбой по сравнению с носителями генотипа AC. Возможно, это подтверждает данные некоторых исследований указывающих на то, что влияние ангиотензина, с одной стороны, утяжеляет течение заболевания, а с другой стороны, блокада, более чувствительного, рецептора дает больший эффект [258].

Анализ неблагоприятного течения ХОБЛ (летальность от сердечной недостаточности, нарастание признаков ХСН, увеличение на 1 и более ФК ХСН, частота госпитализаций по поводу ХСН более 1 раза в год) на основе 5-летнего наблюдения за 24 больными было установлено, что в группе, носителей гаплотипов CC/II по полиморфизмам C3953T гена Il-1β и I/D гена ACE вероятность отсутствия развития неблагоприятных событий больше по сравнению по сравнению с группой, носителями гаплотипов CT или TT/ID или DD (p = 0,033).

На заключительном этапе исследования посредством логистического регрессионного анализа были разработаны математические модели вероятностного прогнозирования индивидуального риска развития сердечно - сосудистой патологии (хронического легочного сердца, ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии) с учетом комплексного использования клинических и молекулярно-генетических факторов у больных ХОБЛ (коэффициент конкордации моделей составил 84,2%, 79%, 84,4%, соответственно).

На сегодняшний день согласно данным литературы, материалам Ежегодных конгрессов Европейского респираторного общества и Национальных Конгрессов по болезням органов дыхания среди нерешенных проблем ХОБЛ можно выделить:

- иммунологические механизмы развития ХОБЛ,
- противоречия прогностических показателей,
- противоречия в оценке биомаркеров,
- роль фенотипов при ХОБЛ и доказательства их гетерогенности,
- противоречия фармакотерапии

Во многом они обусловлены существующей при ХОБЛ коморбидностью. Несмотря на то, что представленное исследование имеет определенные ограничения, связанные с объемом и характером выборки, в ходе его выполнения получены важные доказательства того, что для эффективного прогнозирования формирования сердечно - сосудистых нарушений и результативности проводимой стандартной терапии при ХОБЛ необходимо в комплексе с клиническими данными оценивать генетически обусловленные показатели активности системного воспаления, оксидативного стресса, ренинангиотензиновой системы и нарушений липидного обмена. Представляется перспективным проведение более крупных исследований в этом направлении.

ВЫВОДЫ

1. Частота встречаемости сердечно-сосудистой патологии у больных ХОБЛ, госпитализированных в общетерапевтическое отделение городской больницы составляет 56,4% случаев, при этом лидирующее место занимает сочетание ХОБЛ с артериальной гипертонией (36,2%).

2. В результате бактериологического обследования мокроты у 60,8% больных при обострении ХОБЛ в сочетании с сердечно-сосудистой патологией выявлены микроорганизмы в диагностически значимой концентрации. Доминирующими микроорганизмами в мокроте при обострении ХОБЛ с ХЛС, являются представители семейства Enterobacteriacae, а при сочетании ХОБЛ со стабильной ИБС – бактерии семейства Enterobacteriacae и St. aureus. Иммуноглобулин G-позитивность к Chlamydophilla pneumonia у больных ХОБЛ оказывает влияние на содержание в крови провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1β, фактора некроза опухоли-α) и малонового диальдегида.

3. Пациенты ХОБЛ с коморбидной сердечно-сосудистой патологией отличаются статистически значимо ($p<0,05$) более высоким содержанием в крови провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1β, фактора некроза опухоли-α) и малонового диальдегида по сравнению с пациентами изолированными ХОБЛ, стабильной ИБС, артериальной гипертонией.

4. Показатели структурно-функционального состояния, характеризующие степень выраженности гипертрофии правого желудочка, дилатации правого и левого предсердия, правого желудочка, легочной гипертензии, нарушений микроциркуляции, аритмического экстрасистолического синдрома и вариабельности ритма сердца у больных ХОБЛ коррелируют с маркерами системного воспаления и оксидативного стресса. У больных ХОБЛ с ИБС дополнительно имеются корреляционные связи уровней в крови интерлейкина-1β, фактора некроза опухоли-α, малонового диальдегида с выраженностью гипертрофии левого желудочка, а при

сочетании ХОБЛ с артериальной гипертонией – уровня в крови интерлейкина-1β с суточным профилем систолического и диастолического артериального давления.

5. У больных ХОБЛ жителей Астраханской области установлены существенные межгрупповые различия: в распределении частот генотипов и аллелей по полиморфизму C3953T гена IL-1β ($p = 0,019$, $p = 0,006$, соответственно) и частот генотипов по полиморфизму I/D гена ACE ($p = 0,004$) между больными ХОБЛ с легочной гипертензией и в ее отсутствии; частот генотипов и аллелей по полиморфизму G-308A гена TNF-α ($p = 0,030$ и $p = 0,011$, соответственно), частот генотипов по полиморфизму e2/e3/e4 гена APO-E ($p = 0,001$), частот генотипов по полиморфизму C-262T гена каталазы ($p = 0,009$) между больными изолированной ХОБЛ и больными ХОБЛ в сочетании с ИБС; частот генотипов и аллелей по полиморфизму I/D гена ACE ($p = 0,004$ и $p = 0,012$, соответственно), частот генотипов по полиморфизму C3953T гена IL-1β ($p = 0,009$) между больными изолированной ХОБЛ и больными ХОБЛ в сочетании с артериальной гипертонией.

6. У больных ХОБЛ установлена связь генетических полиморфизмов с параметрами структурного и функционального состояния сердечно-сосудистой системы. Полиморфизмы генов провоспалительных цитокинов проявляют свое влияние на характер течения бронхолегочного заболевания через детерминированность уровня синтеза соответствующих белков: уровень интерлейкина-1β в крови статистически значимо ($p < 0,05$) выше у лиц носителей генотипов CT+TT, чем у носителей генотипа CC по полиморфизму C3953T гена IL-1β, а уровень фактора некроза опухоли-α в крови статистически значимо ($p < 0,05$) выше у лиц носителей генотипа GA+AA, чем у носителей генотипа GG по полиморфизму G-308A гена TNF-α.

7. Более высокая эффективность стандартной терапии у больных ХОБЛ, с применением тиотропия бромида и лозартана (в случае наличия легочного сердца) характерна для носителей генотипа CT по полиморфизму C-262T гена каталазы и генотипа AA по полиморфизму A1166C гена AGT2R1, соответственно.

8. Разработаны математические модели прогнозирования индивидуального риска развития сердечно-сосудистой патологии у больных ХОБЛ. Обнару-

жена ассоциированность гаплотипа CC/II комбинации полиморфных маркеров системного воспаления и ренинангиотензиновой системы (C3953T гена IL-1β и I/D гена ACE) с меньшим риском неблагоприятного течения ХОБЛ по результатам долгосрочного пятилетнего наблюдения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При осуществлении врачами лечебных мероприятий обострении ХОБЛ в группе больных с коморбидной сердечно-сосудистой патологией, принимать во внимание, что преобладающими микроорганизмами в мокроте у них являются Enterobacteriacae.

2. В комплексное обследование больных ХОБЛ целесообразно включать наряду с проведением эхокардиоскопии суточное мониторирование ЭКГ с анализом вариабельности ритма сердца и лазерную допплеровскую флоуметрию.

3. Для прогнозирования эффективности стандартной терапии у больных ХОБЛ с применение тиотропия бромида и лозартана (при наличии ХЛС) рекомендуется генотипирование полиморфизмов C-262T гена каталазы и A1166C гена AGT2R1, соответственно.

4. Для определения риска неблагоприятного течения ХОБЛ целесообразно использование результатов генетического тестирования полиморфных маркеров системного воспаления и ренинангиотензиновой системы (полиморфизм C3953T гена IL-1β и I/D гена ACE).

5. Для повышения возможностей профилактики сердечно-сосудистой патологии при ХОБЛ рекомендовать применение полученных математических моделей прогнозирования индивидуального риска.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

А ЛЖ –	Максимальная скорость позднего наполнения левого желудочка
А ПЖ –	Максимальная скорость позднего наполнения правого желудочка
АГ –	Артериальная гипертония
АД –	Артериальное давление
АПФ –	Ангиотензинпревращающий фермент
ББИМ –	Безболевая ишемия миокарда
ВАР ДАДд –	Вариабельность диастолического артериального давления днем
ВАР ДАДн –	Вариабельность диастолического артериального давления ночью
ВАР САДд –	Вариабельность систолического артериального давления днем
ВАР САДн –	Вариабельность систолического артериального давления ночью
ВРС –	Вариабельность ритма сердца
ВЭМ –	Велоэргометрия
ДАД –	Диастолическое артериальное давление
ДАДд –	Среднее диастолическое артериальное давление днем
ДАДн –	Среднее диастолическое артериальное давление ночью
ДН –	Дыхательная недостаточность
ДНК –	Дезоксирибонуклеаза
Е ЛЖ –	Максимальная скорость раннего наполнения левого желудочка
Е ПЖ –	Максимальная скорость раннего наполнения правого желудочка
Е/А –	Соотношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения
ЖЕЛ –	Жизненная емкость легких
ИБС –	Ишемическая болезнь сердца
ИВДАДд –	Индекс времени гипертензии диастолического артериального давление днем
ИВДАДн –	Индекс времени гипертензии диастолического артериального давления ночью
ИВСАДд –	Индекс времени гипертензии систолического артериального давление днем
ИВСАДн –	Индекс времени гипертензии систолического артериального давления ночью
иКДО ЛЖ –	Индекс конечного диастолического объема левого желудочка
иКДР ЛЖ –	Индекс конечного диастолического размера левого желудочка

иКСО ЛЖ – Индекс конечного систолического объема левого желудочка
иКСР ЛЖ – Индекс конечного систолического размера левого желудочка
ИЛ – Интерлейкин
иММЛЖ – Индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ – Индекс массы тела
КДО ЛЖ – Конечный диастолический объем левого желудочка
КДО ПЖ – Конечный диастолический объем правого желудочка
КДР ЛЖ – Конечный диастолический размер левого желудочка
КДР ПЖ – Конечный диастолический размер правого желудочка
КСО ЛЖ – Конечный систолический объем левого желудочка
КСР ЛЖ – Конечный систолический размер левого желудочка
ЛА – Легочная артерия
ЛДФ – Лазерная допплеровская флоуметрия
ЛП – Левое предсердие
МДА – Малоновый диальдегид
ММЛЖ – Масса миокарда левого желудочка
МО – Минутный объем
мРНК – Матричная рибонуклеаза
ОЛС – Общее легочное сопротивление
ОПСС – Общее периферическое сосудистое сопротивление
ОТС – Относительная толщина стенок
$ОФВ_1$ – Объем форсированного выдоха за 1 секунду
ПМ – Среднее арифметическое значение величины перфузии
ПОЛ – Перекисное окисление липидов
ПП – Правое предсердие
ППТ – Площадь поверхности тела
РИ – Респираторный индекс
РКК – Резерв капиллярного кровотока
САД – Систолическое артериальное давление
САДд – Среднее систолическое артериальное давление днем
САДн – Среднее систолическое артериальное давление ночью
СДЛА – Среднее давление в легочной артерии
СКО – Среднее квадратическое отклонение амплитуды колебаний кровотока от среднего арифметического значения
СМАД – Суточное мониторирование артериального давления
СНС – Степень ночного снижения
СРБ – С-реактивный белок
СрДЛА – Среднее давление в легочной артерии
ТГ – Триглицериды
ТЗСЛЖ – Толщина задней стенки левого желудочка в диастолу
ТМЖП – Толщина межжелудочковой перегородки в диастолу
ТПСПЖ – Толщина передней стенки правого желудочка в диастолу
УО – Ударный объем
ФВ ЛЖ – Фракция выброса левого желудочка

ФЖЕЛ –	Форсированная жизненная емкость легких
ФК –	Функциональный класс
ФНО –	Фактор некроза опухоли-α
ХДН –	Хроническая дыхательная недостаточность
ХЛС –	Хроническое легочное сердце
ХОБЛ –	Хроническая обструктивная болезнь легких
ХС –	Холестерин
ХС ЛПВП –	Холестерин липопротеидов высокой плотности
ХС ЛПНП –	Холестерин липопротеидов низкой плотности
ХСН –	Хроническая сердечная недостаточность
ЭКГ –	Электрокардиография
ЭХО-КГ –	Эхокардиография
ACE –	Ангиотензинпревращающий фермент
ACF –	Амплитуда волн кардиодиапазона
AGT2R1 –	Рецептор ангиотензина II типа I
ALF –	Амплитуда диапазона медленных волн
AT2P1 –	Рецептор ангиотензина II типа I
CAT –	COPD Assessment Test
CI –	Доверительный интервал
GST –	Глютатионтрансферазы
HFn –	Мощность в диапазоне высоких частот, выраженная в нормализованных единицах
IL-1β –	Интерлейкин 1β
Kv –	Коэффициент вариации
LFn –	Мощность в диапазоне низких частот, выраженная в нормализованных единицах
M –	Средняя величина
Me –	Медиана
mMRC–	Medical Research Counci
OR –	Относительный риск
pNN50 –	Доля соседних синусовых интервалов RR, различающихся более чем на 50 мс
rMSSD –	Квадратный корень суммы разностей последовательных RR интервалов
SaO_2 –	Процент насыщения гемоглобина кислородом
SD –	Стандартное отклонение
SDNNi –	Среднее стандартное отклонение интервалов RR, рассчитанных на всех 5-минутных участках ЭКГ
SNP –	Однонуклеотидный полиморфизм
TNF-α –	Фактор некроза опухоли альфа
6MWD –	Дистанция, пройденная в течение 6 минут

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдрахманова, Г.М. Особенности клинико-функционального состояния и фармакотерапии у больных хронической обструктивной болезнью легких с сопутствующей ишемической болезнью сердца: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.01.04 / Абдрахманова Гузель Мажитовна. – Уфа, 2010. – 23 с.

2. Авдеев, А.В. Особенности течения хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца на фоне вирусной и бактериальной инфекции: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.00.06 / Авдеев Алексей Викторович. – Пермь, 2007. – 24 с.

3. Авдеев, С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких: обострения / С.Н.Авдеев // Пульмонология. – 2013. – № 3. – С. 5-19.

4. Авдеев, С.Н. Современные подходы к ведению больных с легочной гипертензией / С.Н.Авдеев // Медицинский совет. – 2014. – № 17. – С. 53-59.

5. Авдеев, С.Н. Роль тиотропия бромида в базисной терапии хронической обструктивной болезни легких / С.Н.Авдеев // Фарматека. – 2013. – № 15. – С. 25–31.

6. Авдеев, С.Н. Стратегия ведения кардиологического пациента, страдающего ХОБЛ. Кардио-пульмональные взаимоотношения / С.Н.Авдеев, Г.Е.Баймаканова // Сердце. – 2007. – №6. – С. 305–309.

7. Авдеев, С.Н. ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания: механизмы ассоциации / С.Н.Авдеев, Г.Е.Баймаканова // Пульмонология. – 2008. – № 1. – С. 5–13.

8. Авдеев, С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких / С.Н.Авдеев // Карманное руководство для практикующих врачей. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : Издательский холдинг «Атмосфера», 2010. – 160 с.

9. Авдеев, С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание / С.Н.Авдеев // Пульмонология. – 2007. – № 2. – С. 104–116.

10. Аверьянов, А.В. Хламидийная и микоплазменная инфекция дыхательных путей в практике терапевта / А.В.Аверьянов // Справочник поликлинического врача. – 2010. – №. 9. – С. 28-33.

11. Авраменко, Л.П. Особенности хронической обструктивной болезни легких у женщин / Л.П.Авраменко, Т.В.Болотнова // Тюменский медицинский журнал. – 2013. – Т. 15. – № 2. – С. 4–5.

12. Айсанов, З.Р. Фенотип хронической обструктивной болезни легких с частыми обострениями и современная противовоспалительная терапия / З.Р.Айсанов, Е.Н.Калманова, О.Ю.Стулова // Пульмонология. – 2013. – № 1. – С. 68–76.

13. Акпарова, А.Ю. Роль генов цитокинов ИЛ-4 и TNF-α в развитии и предрасположенности к бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких / А.Ю.Акпарова, Р.И.Берсимбай, Б.О.Бекманов, Т.Е. Ещжанов // Материалы международной научно-практической конференции «Молекулярно-генетические методы исследования в медицине и биологии». – Караганда, 2012.

14. Акрамова, Э.Г. Комплексное ультразвуковое и функциональное исследование сердечно-сосудистой системы при хронической обструктивной болезни легких: автореф. дис. … докт. мед. наук: 14.01.13 / Акрамова Эндже Гамировна. – М., 2014. – 37 с.

15. Аксенова, Т.А. Коморбидность гипертонической болезни и хронической обструктивной болезни легких: клиника, прогнозирование и лечение: дис. … докт. мед. наук: 14.01.04 / Аксенова Татьяна Александровна. – Чита, 2015. – 276 с.

16. Альтшулер, Б.Ю. Клинико-диагностические определения активности ангиотензинпревращающего фермента у больных пневмонией и хроническими обструктивными заболеваниями легких: дис. … канд. мед. наук: 14.00.46 / Альтшулер Борис Юрьевич. – М., 2002. – 136 с.

17. Андреева, Л.И. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой / Л.И.Андреева, Л.А.Кожемякин, А.А.Кишкун // Лабораторное дело. – 1988. – № 11. – С. 41–43.

18. Андреюк, В.А. Региональные особенности хронической обструктивной болезни легких у пациентов Ставропольского края: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.00.05 / Андреюк Владимир Александрович. – Ставрополь, 2008. – 21 с.

19. Антонов, В.Н. Вклад гипертонической болезни в прогрессирование легочной гипертензии у больных с хронической обструктивной болезнью легких [Электронный ресурс] / В.Н.Антонов, Л.Г.Игнатова, О.В.Родинова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – №. 5. – Режим доступа: https://science-education.ru/ru/article/view?id=14963

20. Артериальная гипертония у взрослых. Клинические рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии. – М., 2016. – 70 с.

21. Арутюнов, Г.П. Клиническая эффективность и безопасность длительной комбинированной блокады действия ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных с хроническими обструктивными болезнями легких / Г.П.Арутюнов, М.И.Корсунская, Т.К.Чернявская [и др.] // Терапевтический архив. – 2000. – № 10. – С. 52–56.

22. Ахмадшина, Л.З. Полиморфизм генов ферментов моноксигеназной системы и антиоксидантной защиты у больных хроническими заболеваниями дыхательной системы в республике Башкортостан: автореф. дис. … канд. биол. наук: 03.00.15 / Ахмадшина Лейсан Зинуровна. – Уфа, 2007. – 24 с.

23. Ахминеева, А.Х. Эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс в развитии респираторно-кардиальной коморбидности: дис. … докт. мед. наук: 14.01.04 / Ахминеева Азиза Халиловна. – Астрахань, 2015. – 320 с.

24. Бабаева, А.Р. Внутриклеточные патогены: роль в развитии ишемической болезни сердца и ее обострений / А.Р.Бабаева, Е.Н.Балабанова, Е.В.Абросимова, А.Л.Емельянова // Вестник ВолГМУ. – 2010. – № 3 (35). – С. 26–29.

25. Бабанов, С.А. Клинико-иммунологические особенности, факторы риска и прогнозирование течения хронической обструктивной болезни легких в

крупном промышленном центре Среднего Поволжья: автореф. дис. … докт. мед. наук: 14.00.43, 14.00.36 / Бабанов Сергей Анатольевич. – Самара, 2008. – 42 с.

26. Баймаканова, Г.Е. Обострение ХОБЛ: диагностическое и прогностическое значение биологических маркеров: автореф. дис. … докт. мед. наук: 14.01.25 / Баймаканова Гульсара Есенгельдиевна. – М., 2012. – 49 с.

27. Байнак, О.В. Клинико-генетические особенности формирования хронической обструктивной болезни легких в республике Башкортостан: дис. … канд. мед. наук: 14.00.05 / Байнак Олеся Владимировна. – Уфа, 2006. – 141 с.

28. Баирова, Т.А. Молекулярно-генетические маркеры и клинико-эпидемиологические аспекты эссенциальной артериальной гипертензии у детей и подростков разных популяций, проживающих в республике Бурятия: автореф. дис. … докт. мед. наук: 14.00.16, 14.00.09 / Баирова Татьяна Ананьевна. – Иркутск, 2009. – 39 с.

29. Бакаев, Р.Г. Особенности формирования, прогрессирования и результаты длительной медикаментозной терапии хронической сердечной недостаточности у больных, перенесших инфаркт миокарда, и у пациентов с ХОБЛ и хроническим легочным сердцем: автореф. дис. … докт. мед. наук: 14.01.05 / Бакаев Рихард Герасимович. – М., 2010. – 51 с.

30. Барт, Б.Я. Оценка функции правых отделов сердца методом тканевой допплерографии у больных хронической обструктивной болезнью легких / Б.Я.Барт, О.М.Кульбачинская, Е.Н.Дергунова, Е.А.Вартанян // Пульмонология. – 2014. – № 2. – С. 78–83.

31. Бархатова, Д.А. Системное воспаление и состояние нутритивного статуса при хронической обструктивной болезни легких: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.00.05 / Бархатова Дарья Аркадьевна. – Владивосток, 2009. – С. 23.

32. Батюшин, М.М. Оптимизация прогнозирования распространенных сердечно-сосудистых заболеваний: дис. … докт. мед. наук: 14.00.05 / Батюшиин Михаил Михайлович. – Ростов-на-Дону, 2006. – 296 с.

33. Беленков, Ю.Н. Взаимосвязь уровня провоспалительных факторов с выраженностью сердечной недостаточности при ишемической болезни сердца /

Ю.Н.Беленков, С.Н.Татенкулова, В.Ю.Мареев [и др.] // Сердечная недостаточность. – 2009. – № 3. – С. 137–139.

34. Беленков, Ю.Н. Оксидативный стресс при хронической сердечной недостаточности / Ю.Н.Беленков, Е.В.Привалова, Ю.А.Данилогорская [и др.] // Kardiol. serdečno-sosud. hir. – 2009. – № 1 (4). – С. 4–9.

35. Белобородова, Н. В. Современные представления о роли инфекции в генезе атеросклероза / Н.В.Белобородова, Д.Х.Галина, Н.С.Бусленко // Терапевтический архив. – 2006. – № 10. – С. 85–90.

36. Белоцерковская, Ю.Г. Роль Chlamidophilla pneumoniae в бронхолегочной патологии человека / Ю.Г.Белоцерковская, А.И.Синопальников // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. – 2008. – № 1. – Т. 10. – С. 24–33.

37. Бердникова, Н.Г. Роль оксидативного стресса и возможности его коррекции при хронической обструктивной болезни легких / Н.Г.Бердникова, Новиков А.К. // Медицинский альманах. – 2010. – № 2. – С. 285–286.

38. Бережная, Н.М. Цитокиновая регуляция при патологии: стремительное развитие и неизбежные вопросы / Н.М.Бережная // Цитокины и воспаление. – 2007. – № 2. – Т. 6.– С.26–34.

39. Березин, А.Е. Хроническая обструктивная болезнь легких / А.Е. Березин // Украинский медицинский журнал. – 2009. – №3. – С. 62–68.

40. Бова, А.А. Современные подходы к диагностике и лечению ишемической болезни сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких / А.А.Бова, Д.В.Липицкий // Медицинские новости. – 2007. – № 9. – С. 7–14.

41. Болдина, М.В. Легочная и внутрисердечная гемодинамика, маркеры фиброгенеза у больных хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой: дис. … канд. мед. наук. 14.01.04 / Болдина Марина Викторовна. – Нижний Новгород, 2015. – 142 с.

42. Бородина, М.А. Кардиогемодинамические расстройства при хронических обструктивных заболеваниях легких / М.А.Бородина // Вестник медицинского стоматологического института. – 2017. – № 2 (41). – С. 38–44

43. Бородина, М.А. Особенности кардиореспираторных взаимоотношений у пожилых пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и их коррекция при применении сочетанной физиотерапии: автореф. дис. … докт. мед. наук: 14.01.04, 14.03.11 / Бородина Мария Александровна. – М., 2011. – 49 с.

44. Брагина, Е.Ю. Молекулярно-генетические исследования коморбидности / Е.Ю.Брагина, М.Б.Фрейдин // Бюллетень сибирской медицины. – 2015. – Т. 14(6). – С. 94–102.

45. Бродская, Т.А. Функционально-метаболическая оценка артериальной ригидности при хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астме (клинико-экспериментальное исследование): автореф. дис. … докт. мед. наук: 14.00.05, 14.00.43 / Бродская Татьяна Александровна. – Хабаровск, 2009. – 48 с.

46. Будневский, А.В. Хроническая обструктивная болезнь легких как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний / А.В.Будневский, Е.Ю.Малыш // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – № 15 (3). – С. 69–73.

47. Букреева Е.Б. Воспаление при ХОБЛ: роль эндогенных и экзогенных факторов / Е.Б.Букреева, Г.Н.Сеитова, В.П.Пузырев // Томск. – 2011. – 225 с.

48. Варвянская, Н.В. Цито-биохимические маркеры воспаления как предикторы эффективной терапии обострений хронической обструктивной болезни легких: дис. … канд. мед. наук: 14.00.05 / Варвянская Наталья Владимировна. – Томск, 2007.–166 с.

49. Василец, Л.М. Прогностическая значимость показателей воспаления у серопозитивных к хламидиям больных с различными формами ИБС / Л.М.Василец, Н.С.Карпунина, А.И.Шапошникова // Врач-аспирант. – 2005. – № 2(9). – С. 140–141.

50. Василькова, О.Н. Особенности микробной флоры и ее антибиотикорезистентность у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких в зависимости от проводимой базисной терапии: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.00.04 / Василькова Оксана Николаевна. – Смоленск, 2013. – 19 с.

51. Вермель, А.Е. Современная терапия хронической обструктивной болезни легких и ее перспективы / А.Е.Вермель // Клиническая медицина. – 2007. – №1. – С. 8–16.

52. Вертинская, Н.В. Сосудистая реактивность и функциональные особенности кардиореспираторной системы у больных хронической обструктивной болезнью легких: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.00.43 / Вертинская Наталья Васильевна. – Благовещенск, 2009. – 21 с.

53. Верткин, А.Л. Коморбидность / А.Л.Верткин, М.А.Румянцев, А.С.Скотников // Клиническая медицина. – 2012. – № 10. – С. 4–11.

54. Верткин, А.Л. Коморбидность при хронической обструктивной болезни легких: роль хронического системного воспаления и клинико-фармакологические ниши рофлумиласта / А.Л.Верткин, А.С.Скотников. О.М.Губожокова // Лечащий врач. – 2013. – № 9. – С. 85–88.

55. Веселовская, М.В. Роль полиморфных вариантов генов-кандидатов хронической обструктивной болезни легких в особенностях течения заболевания: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.00.05, 14.00.43 / Веселовская Мария Владимировна. – М. 2007. – 20 с.

56. Войченко, Т.Ю. Оценка риска жизнеугрожающих нарушений сердечного ритма при ишемической болезни сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.01.04 / Войченко Татьяна Юрьевна. – Чита, 2010. – 23 с.

57. Волкова, С.Ю. Клинико-прогностические аспекты оценки мозгового натрийуретического пептида и провоспалительных цитокинов у больных ишемической болезнью сердца: дис. … докт. мед. наук: 14.00.06 / Волкова Светлана Юрьевна. – Тюмень, 2009. – 236 с.

58. Волчкова, Е.А. Ассоциация мерцательной аритмии у больных хронической обструктивной болезнью легких с полиморфизмом гена интерлейкина-6 / Е.А.Волчкова, А.Г.Никитин, И.В.Зотова [и др.] // Кардиология. – 2015. – № 11. – С. 31–36.

59. Волчкова, Е.А. Ассоциация параметров вариабельности ритма сердца с тяжестью бронхиальной обструкции и наличием легочной гипертензии у больных хронической обструктивной болезнью легких / Е.А.Волчкова, А.А.Затейщиков, И.В.Шаврин [и др.] // Кардиология. – 2012. – № 7. – С. 42–49.

60. Воробьев, А.А. Роль вирусно-герпетической инфекции в развитии атеросклероза: клинические, вирусологические, иммунологические доказательства / А.А.Воробьев, Ю.В.Абакумов // Вестник РАМН. – 2003. – № 4. – С. 3–10.

61. Воробьева, Е.Н. Роль свободнорадикального окисления в патогенезе болезней системы кровообращения / Е.Н.Воробьева, Р.И.Воробьев // Бюллетень СО РАМН. – 2005. – № 4. – С. 24–30.

62. Воронкова, О.О. Состояние системы провоспалительных цитокинов и неспецифических маркеров воспаления и динамика их на фоне лечения бронхолитическими средствами: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.00.05 / Воронкова Ольга Олеговна. – М. 2006. – 24 с.

63. Вострикова, Е.А. Изменения перекисного окисления липидов при бронхиальной обструкции / Е.А.Вострикова, О.В.Кузнецова, И.Т.Ветлугаева [и др.] // Пульмонология. – 2006. – № 1. – С. 64–67.

64. Габитова, Д.М. Роль процессов свободно-радикального окисления в возникновении ХОБЛ и рака легкого [Электронный доступ] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6. – Режим доступа: http://www.science-education.ru/ru/ article/view?id=24032

65. Гайнитдинова, В.В. Хроническая обструктивная болезнь легких с легочной гипертензией: особенности течения, связь с системным воспалением [Электронный доступ] / В.В.Гайнитдинова, С.Н.Авдеев, Л.А.Шарафутдинова, Д.У.Аллабердина // Современные проблемы науки и образования.– 2015.– № 2–1. – Режим доступа: http://science-education.ru/ru/article/view?id=17920

66. Гандалоева, М.А. Клинико-генетические детерминанты хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца: дис. … канд. мед. наук: 14.00.06 / Гандалоева Марифа Ахметовна. – Ростов-на-Дону, 2009. – 135 с.

67. Гао, Л. Прогностическое значение маркеров оксидативного стресса у больных стабильной ишемической болезнью сердца: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.01.05 / Гао Лина. – М., 2011. – 27 с.

68. Гельцер, Б.И. Современные подходы к прогнозированию в пульмонологии / Б.И.Гельцер, Л.В.Куколь, А.В.Пупышев // Терапевтический архив. – 2002. – № 3. – С. 80–85.

69. Генетика бронхолегочных заболеваний /под ред. Пузырева В.П., Огородовой Л.М. (Серия монографий Российского респираторного общества; Гл. ред. серии Чучалин А.Г.). – М. : Издательский дом «Атмосфера», 2010. – 160 с.

70. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины / Под ред. В.С.Баранова. – СПб. : Изд-во Н-Л, 2009. – 528 с.

71. Герасимова, О.Н. Связь носительства аллеля А полиморфного маркера G(-238)A гена TNF-α с неблагоприятным прогнозом у больных с хронической систолической сердечной недостаточностью / О.Н.Герасимова, Е.Ю.Сигалович, Е.Н.Данковцева [и др.] // Кардиология. – 2015. – № 9. – С. 25–30.

72. Гитель, Е.П. Роль интерлейкинов в патогенезе атеросклероза / Е.П.Гитель, Д.Е.Гусев, Е.Г.Пономарь // Клиническая медицина. – 2006. – № 6. – С. 10–16.

73. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011) /Пер. с анг. под ред. А.С.Белевского. – М. : Российское респираторное общество, 2012. – 80 с.

74. Глотов, О.С. Анализ полиморфизма генов сердечно-сосудистой системы и системы детоксикации в различных возрастных группах Санкт-Петербурга: дис. … канд. биол. наук: 03.00.15 / Глотов Олег Сергеевич. – СПб., 2007. – 188 с.

75. Голотина, О.В. Клинико-патогенетические особенности сердечно-сосудистой дисфункции при хронической обструктивной болезни легких и ее ассоциации с ишемической болезнью сердца: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.01.04 / Голотина Ольга Васильевна. – Владивосток, 2010. – 23 с.

76. Голубева, А.А. Изучение полиморфных вариантов некоторых генов-кандидатов ИБС у русских мужчин молодого и среднего возраста: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.00.06 / Голубева Александра Андреевна. – М., 2008. – 28 с.

77. Гордеева, М.А. Оценка цитокинового профиля у пациентов с различными вариантами острого коронарного синдрома и хроническими формами ишемической болезни сердца / М.А.Гордеева, А.Р.Бабаева, А.Л.Емельянова, С.И.Давыдов // Цитокины и воспаление. – 2014. – № 2. – Т. 13. – С. 27–33.

78. Горелик, И.Л. Ранние признаки ремоделирования сердца у пациентов с ХОБЛ: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.01.25 / Горелик Ирина Львовна. – М., 2011. – 26 с.

79. Гречушкина, И.В. Исследование взаимосвязи между функцией внешнего дыхания и сердечно-сосудистыми проявлениями у больных хронической обструктивной болезнью легких и ишемической болезнью сердца: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.01.04 / Гречушкина Ирина Валериевна. – Воронеж, 2012. – 22 с.

80. Григорьева, Н.Ю. Патогенетические особенности формирования сердечно-сосудистого континуума у больных хронической обструктивной болезнью легких. Оптимизация подходов к терапии: автореф. дис. … докт. мед. наук: 14.01.04 / Григорьева Наталья Юрьевна. – Нижний Новгород, 2011. – 49 с.

81. Губаев, К.И. Клинико-генетическое изучение хронической сердечной недостаточности ишемической этиологии: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.06, 03.00.15 / Губаев Камиль Ильгизович. – Уфа, 2007. – 262 с.

82. Гурижева, М.В. Динамика нарушений ритма и электрофизиологических показателей сердца при бронхолитической терапии у больных хронической обструктивной болезнью легких: дис. … канд. мед. наук: 14.00.06 / Гурижева Мадина Валериановна. – Ростов-на-Дону, 2009. – 152 с.

83. Гурова, А.Ю. Оценка эффективности и безопасности кардиоселективных бета-блокаторов у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.03.06, 14.01.04 / Гурова Анна Юрьевна. – М., 2012.– 24 с.

84. Гусев, Е.Ю. Системное воспаление: теоретические и методологические подходы к описанию модели общепатологического процесса. Часть 1. Общая характеристика процесса / Е.Ю.Гусев, В.А.Черешнев // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2012. – Т. 56. – № 4. – С. 3–14.

85. Давыдченко С.В. Значение респираторной инфекции в обострении хронической обструктивной болезни легких / С.В.Давыдченко, А.А.Бова // Клиническая медицина. – 2007. – № 5. – С. 10–15.

86. Даниленко, С.А. Особенности эндобронхиальной микрогемоциркуляции, цитологических и биохимических критериев воспаления при проведении патогенетической терапии у больных хронической обструктивной болезнью легких: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.01.25 / Даниленко Сергей Александрович.– Благовещенск, 2011. – 21 с.

87. Данилин, А.В. Структура сопутствующей патологии у пациентов с тяжелой хронической обструктивной болезнью легких в пульмонологическом стационаре / А.В.Данилин, М.Л.Штейнер, И.И.Штейнер // Казанский медицинский журнал. – 2011. – № 3. – Т. 92. – С. 318–322.

88. Дворецкий, Л.И. Ведение пожилого больного ХОБЛ / Л.И.Дворецкий. – М. : Литтера, 2005. – 216 с.

89. Дворецкий, Л.И. Инфекция и хроническая обструктивная болезнь легких / Л.И.Дворецкий // Consilium medicum. – 2001. – № 12. – Т. 3. – С. 587–594.

90. Делиева, А.Н. Роль активности воспаления в бронхах и на системном уровне в патогенезе ХОБЛ, а так же при сочетании ХОБЛ и ИБС: дис. … канд. мед. наук: 14.01.25 / Делиева Анна Николаевна. – СПб., 2015. – 120 с.

91. Джаиани, Н.А. Прогнозирование и профилактика сердечно-сосудистых осложнений у больных, перенесших инфаркт миокарда: дис. … докт. мед. наук: 14.00.06 / Джаиани Нино Амирановна.– М., 2008. – 266 с.

92. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. Клинические рекомендации Национального общества по изучению атеросклероза [Электронный ресурс]. – М., 2013. – Режим доступа: http//cardioweb.ru/klinicheskie – recomendatsii

93. Долгополова, Д.А. Предикторы сердечно-сосудистых событий у больных хронической обструктивной болезнью легких в условиях Севера: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.01.04 / Долгополова Диана Анатольевна.– Тюмень, 2015.– 23 с.

94. Долинина, Л.Ю. Гуморальные механизмы местного и системного воспаления при хронической обструктивной болезни легких различной степени тяжести / Л.Ю.Долинина, А.Н.Делиева, О.В.Галкина, В.И. Трофимов // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И.Мечникова. – 2013. – № 3. – Т. 5. – С. 107–112.

95. Долинина, Л.Ю. Сравнительный анализ маркёров системного воспалительного процесса у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких в сочетании с ишемической болезнью сердца / Л.Ю.Долинина, А.Н.Делиева, О.В.Галкина [и др.] //Архивъ внутренней медицины. – 2013. – №. 5. – С. 21–24.

96. Дыхательная недостаточность и хроническая обструктивная болезнь легких / Под ред. В.А.Игнатьева, А.Н.Кокосова. – М. : МЕД МАСС МЕДИА, 2006. – 246 с.

97. Егорова, Е.Н. Роль эндотоксина и системного воспаления в патогенезе хронической сердечной недостаточности / Е.Н.Егорова, В.В.Мазур, М.Н.Калинкин, Е.С.Мазур // Российский кардиологический журнал. – 2012. – Т. 17. – № 3. – С. 25–27.

98. Емельянова, А.Л. Диагностическое значение антител к внутриклеточным патогенам при остром коронарном синдроме // А.Л.Емельянова, С.И.Давыдов, Е.Н.Балабанова [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10-1. – С. 64-69.

99. Еремина, Е.Р. Генетические факторы, предрасполагающие к развитию многофакторных заболеваний у представителей двух этнических групп Республики Бурятия / Е.Р.Еремина, А.Н.Кучер //Сибирский медицинский журнал (г. Иркутск). – 2011. – №. 8. – Т. 107. – С. 8–12.

100. Ермаков, Г.И. Хроническая обструктивная болезнь легких: некоторые аспекты патогенеза, терапии и профилактики: автореф. дис. … докт. мед. наук: 14.01.04, 14.02.03 / Ермаков Геннадий Иванович. – Ижевск, 2012. – 44 с.

101. Жданова, Т.В. Проблема демаркации системных эффектов и сопутствующих заболеваний у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / Т.В.Жданова, Л.А.Маслова, Е.Л.Селезнева // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2015. – № 1. – Т. 10. – С. 111–116.

102. Жукова, Ю.В. Влияние острых респираторных вирусных инфекций на течение ишемической болезни сердца / Ю.В.Жукова, И.В.Масычева, Ю.П.Никитин // Бюллетень СО РАМН. – 2008. – № 4 (132). – С. 56–59.

103. Заглиева, С.С. Влияние инфекционных факторов на активацию цитокиновой системы у больных хронической сердечной недостаточностью: дис. … канд. мед. наук: 14.00.05 / Заглиева Салимат Сажидовна. – Махачкала, 2008. – 109 с.

104. Задионченко, В.С. Патогенез и терапия хронического легочного сердца / В.С.Задионченко, А.М.Щикота, И.В.Погонченкова [и др.] // Клиническая геронтология. – 2007. – № 7. – С. 36–41.

105. Задионченко, В.С. Артериальная гипертония и хроническая обструктивная болезнь легких: патогенетические параллели и клинико-функциональные особенности / В.С.Задионченко, Т.В.Адашева, И.В.Федорова [и др.] // CardioСоматика. – 2010. – № 1. – С. 31–37.

106. Задионченко, В.С. Артериальная гипертония у больных хронической обструктивной болезнью легких (20 летний опыт изучения) / В.С.Задионченко, В.В.Ли, Т.В.Адашева [и др.] // Медицинский совет. – 2012. – № 10. – С. 10–18.

107. Задионченко, В.С. Дисфункция эндотелия и процессы апоптоза у больных хроническим легочным сердцем / В.С.Задионченко, Н.Б.Холодкова, О.И.Нестеренко [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2007. – № 1. – С. 84–89.

108. Зарембо, И.А. Хроническая обструктивная болезнь легких: распространенность и смертность / И.А. Зарембо // Аллергология. – 2006. – № 1. – С. 39–43.

109. Затейщиков, Д.А. Ассоциация генов TNF и LTA с осложнениями атеросклероза у больных, перенесших обострение ишемической болезни сердца / Затейщиков Д.А., Пушков А.А., Никитин А.Г. [и др.] // Клиническая практика. – 2013. – № 1. – С. 4–11.

110. Зафираки, В.К. Изменение клинической картины острого коронарного синдрома при хронической обструктивной болезни легких / В.К.Зафираки, А.М.Скалецкий, А.М.Намитоков, Е.Д. Космачева [и др.] // Кардиология. – 2016. – № 5. – С. 26–32.

111. Зильбер, А.П. Дыхательная недостаточность: руководство для врачей / А.П.Зильбер. – М. : Медицина, 1989. – 512 с.

112. Иванов, С.Г. Роль оксидативного стресса в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности: актуальность и возможность его коррекции / С.Г.Иванов, М.Ю.Ситникова, Е.В.Шляхто // Кардиология СНГ. – 2006. – № 4. – С. 267–270.

113. Иванова, Н.Г. Состояние систолической и диастолической функции правого желудочка у больных хронической обструктивной болезнью легких: автореф. дис. … мед. наук: 14.01.25, 14.01.05 / Иванова Наталья Геннадьевна. – Томск, 2011. – 24 с.

114. Ивчик, Т.В. Роль наследственных факторов в формировании и прогрессировании хронической обструктивной болезни легких: автореф. дис. … докт. мед. наук: 14.00.43, 03.00.15 / Ивчик Татьяна Васильевна. – СПб., 2004. – 48 с.

115. Игнатьев, В.А. ХОБЛ: эпидемиология и экономический ущерб / В.А.Игнатьев, О.Н.Титова, О.И.Гультяева // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2007. – вып. 4. – С.37–46.

116. Илькович, М.М. Борьба с табакокурением как основа профилактики хронической обструктивной болезни легких /М.М.Илькович, Н.А.Кузубова, Е.А.Киселева // Пульмонология. – 2010. – № 2. – С. 37–39.

117. Ильясова, Т.М. Клинико-биохимические проявления нарушений в системе оксиданты-антиоксиданты у больных хронической обструктивной болезнью легких в фазе обострения и методы их коррекции: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.00.05, 03.00.04 / Ильясова Татьяна Марселевна. – Уфа, 2009. – 25 с.

118. Казанбиев, Н.К. Диагностика и лечение сердечной недостаточности при хронической обструктивной болезни легких / Н.К.Казанбиев, Д.Н.Казанбиев, З.Н.Атаева // Клиническая медицина. – 2011. – № 2. – С. 4–8.

119. Калинина, Е.П. Регуляторные механизмы иммунного ответа при внебольничной пневмонии и хронической обструктивной болезни легких у мужчин: автореф. дис. … докт. мед. наук: 14.00.36 / Калинина Елена Петровна. – Владивосток, 2009. – 35 с.

120. Капустина, В.А. Динамика липопероксидных процессов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в условиях антиоксидантной терапии: автореф. дис…. канд. мед. наук: 14.01.04, 14.03.03 / Капустина Валентина Андреевна. – М., 2011. – 24 с.

121. Караулова, Ю.Л. Гипертрофия левого желудочка при артериальной гипертонии и гипертрофической кардиомиопатии: детерминанты эволюции, оптимизация методов диагностики и лечения: дис. … докт. мед. наук: 14.00.06, 14.00.25 / Караулова Юлия Леонидовна. – М., 2009. – 263 с.

122. Карнаушкина, М.А. Сложности прогнозирования течения ХОБЛ как вызов современной клинической пульмонологии / М.А.Карнаушкина, С.В.Федосенко, А.Э.Сазонов [и др.] // Архивъ внутренней медицины. – 2016. – Т. – 6. – № 4. – С 14–20.

123. Кароли, Н.А. Хроническая обструктивная болезнь легких и кардиоваскулярная патология: клинико-функциональные взаимоотношения и прогнозирование течения: автореф. дис. … докт. мед. наук: 14.00.05 / Кароли Нина Анатольевна. – Саратов, 2007. – 48 с.

124. Кароли, Н.А. Коморбидность у больных хронической обструктивной болезнью легких: место кардиоваскулярной патологии /Н.А.Кароли, А.П.Ребров // Рациональная Фармакология в Кардиологии. – 2009. – №4. – С. 9–16.

125. Кароли, Н.А. Факторы риска развития неблагоприятных исходов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и хронической сердечной недостаточностью / Н.А.Кароли, А.В.Бородкин, Н.А.Кошелева, А.П.Ребров // Кардиология. – 2018. – Т. 58. – № S9. – С. 39–47.

126. Кароли, Н.А. Смертность при хронической обструктивной болезни легких: роль коморбидности / Н.А.Кароли, А.П.Ребров // Клиническая медицина. – 2008. – № 3. – С. 18–21.

127. Кароли, Н.А. Индекс повреждения миокарда CIIS и смертность пациентов с хронической обструктивной болезнью легких /Н.А.Кароли, А.П.Ребров // Кардиология. – 2008. – № 7. – С. 48–51.

128. Кароли, Н.А. Артериальная гипертензия у пациентов бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких / Н.А.Кароли, А.П.Ребров // Клиницист. – 2011. – № 2. – С. 20–30.

129. Карпунина, Н.С. Chlamydophila pneumoniae и атерогенез: свидетель или главный подозреваемый? (обзор литературы) / Н.С.Карпунина, А.В.Туев // Медицинский альманах. – 2010. – № 4(13). – С. 252–257.

130. Карпунина, Н.С. Комплексная оценка и прогностическая значимость структурно-функционального состояния миокарда, маркеров субклинического воспаления и микробной сенсибилизации у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца: автореф. дис. … докт. мед. наук: 14.01.05 / Карпунина Наталья Сергеевна. – Пермь. – 2012. – 48 с.

131. Касимцева, С.А. Значение микоплазменной, хламидийной инфекции у больных бронхообструктивными заболеваниями: дис. … канд. мед. наук: 14.00.43 / Касимцева Светлана Александровна. – М., 2006. – 128 с.

132. Кванталиани, Т.Г. Клинико-лабораторные корреляты повреждения сердечно-сосудистой системы при хроническом бактериально-вирусном инфицировании: автореф. дис. … докт. мед. наук.- 14.00.46 / Кванталиани Тамара Гивиевна. – Тбилиси, 2006. – 28 с.

133. Кетлинский, С.А. Цитокины / С.А.Кетлинский, А.С.Симбирцев. – СПб. : Фолиант, 2008. – 550 с.

134. Кириллов, А.М. Пациенты с сочетанием ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких: клинические проявления и характерные особенности показателей функциональных методов исследования [Электронный ресурс] / А.М.Кириллов // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4. – Режим доступа: http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=21183

135. Клейменова, Е.Б. Клинико-генетическое прогнозирование риска развития ишемической болезни сердца: автореф. дис. … докт. мед. наук: 14.00.05 / Клейменова Елена Борисовна. – М., 2009. – 34 с.

136. Клестер, Е.Б. Хроническая обструктивная болезнь легких в ассоциации с сопутствующими болезнями системы кровообращения, органов пищеварения, мочеполовой системы. Особенности клиник, течения, оптимизация комплексного лечения: автореф. дис. … докт. мед. наук: 14.00.43 / Клестер Елена Борисовна. – Барнаул. – 2009. – 44 с.

137. Клинические рекомендации. Пульмонология / под ред. А. Г. Чучалина. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 240 с.

138. Княжеская, Н.П. Алгоритм лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких / Н.П.Княжеская // Фарматека. – 2011. – № 11. – С. 8–15.

139. Козлов, В.И. Система микроциркуляции крови: клинико-морфологические аспекты изучения / В. И.Козлов // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2006. – Т. 5. – С. 84–101.

140. Козлова, Л.И. Функциональное состояние респираторной и сердечно-сосудистой систем больных хронической обструктивной болезнью легких и ишемической болезнью сердца: автореф. дис. … докт. мед. наук: 14.00.43 / Козлова Лидия Ивановна. – М., 2001. – 40 с.

141. Кокосов, А.Н. Хронический бронхит и обструктивная болезнь легких / А.Н.Кокосов. – СПб. : Лань, 2002. – 288 с.

142. Коломоец, Н.М. Клинико-патогенетические особенности ишемической болезни сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких и

эффективность терапии триметазидином / Н.М.Коломоец, В.И.Бакшеев, К.У. Увайсова // Клиническая медицина. – 2008. – №6. – С. 38–44.

143. Колосова, К.Ю. Бактериальное обострение хронической обструктивной болезни легких: роль молекулярно-генетического метода идентификации возбудителя: дис. … канд. мед. наук: 14.01.04 / Колосова Ксения Юрьевна. – Москва, 2012. – 94 с.

144. Комиссарова, Т.А. Структурно-функциональное состояние сердца у больных с кардио-пульмональной патологией, осложненной хронической сердечной недостаточностью: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.00.05 / Комиссарова Тина Александровна. – М., 2009. – 24 с.

145. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Клинические рекомендации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – № 18 (1). – С. 5-66.

146. Кондакова, А.Д. Разработка решающего правила для прогнозирования исхода стационарного лечения у больных хронической обструктивной болезнью легких: автореф. дис. … канд. тех. наук: 05.13.01 / Кондакова Анна Давидовна. – М., 2007. – 178 с.

147. Кононыхина, Н.В. Полиморфизм генов системы биотрансформации ксенобиотиков и его роль в проявлении и течении профессионального бронхита и хронической обструктивной болезни легких: автореф. дис. … канд. мед. наук: 03.02.07 / Кононыхина Наталья Владимировна. – М., 2012. – 27 с.

148. Королюк, М.А. Метод определения активности каталазы / М.А.Королюк, Л.Н.Иванова, И.Г.Майорова, В.Е.Токарев // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.

149. Коррейа, Л.Р. Проблема полиморбидности при сочетании хронической обструктивной болезни легких и некоторых сердечно-сосудистых заболеваний / Л.Р.Коррейа, Лебедев Т.Ю., Ефремова О.А. [и др.] // Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. – 2013. – № 4 (147). – Вып. 21. – С. 12–17.

150. Корытина, Г.Ф. Молекулярно-генетический анализ наследственной предрасположенности к хроническим заболеваниям органов дыхания: автореф.

дис. … докт. биол. наук: 03.02.07 / Корытина Гульназ Фаритовна. – Уфа, 2012. – 48 с.

151. Кострова, Т.О. Патогенетическая значимость нарушений баланса цитокинов и эффективность их коррекции у лиц с хроническими неспецифическими заболеваниями легких: дис. … канд. мед. наук: 14.00.16 / Кострова Татьяна Олеговна. – Кемерово, 2007. – 171 с.

152. Краснова, О.А. Полиморфизм некоторых генов ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпато-адреналовой систем и их сочетания у больных хронической сердечной недостаточностью и влияние на прогноз: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.01.05, 03.02.07 / Краснова Ольга Александровна. – СПб., 2012. – 17 с.

153. Кривошей, И.В. Полиморфизм генов цитокинов и его клиническое значение у больных гипертонической болезнью: автореф. дис. … канд. мед. наук: 03.02.07 / Кривошей Ирина Васильевна. – Белгород, 2014. – 20 с.

154. Крючкова, О.Н. Артериальная гипертензия у больных ХОБЛ: патогенетические особенности и суточная динамика артериального давления / О.Н.Крючкова, Э.Ю.Турна, М.А.Мартынюк // Крымский терапевтический журнал. – 2015. – № 2. – С. 5–9.

155. Кубышева, Н.И. Молекулярные и клеточные маркеры воспаления при хронической обструктивной болезни легких: автореф. дис. … док. биол. наук: 14.03.09 / Кубышева Наиля Исхаковна. – М., 2012. – 48 с.

156. Кубышкин, В.Ф. Возрастные аспекты ишемической болезни сердца у больных с серологическими маркерами Chlamydophila pneumonia / В.Ф.Кубышкин, Е.Н.Белоцерковская // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2008. – № 2. – Т. 3. – С. 19–23.

157. Кузнецова, Т.Ю. Клинико-генетические факторы предрасположенности к артериальной гипертензии и поражению органов мишеней: автореф. дис. … докт. мед. наук: 14.00.06, 03.00.15 / Кузнецова Татьяна Юрьевна. – Петрозаводск, 2009. – 44 с.

158. Кузовенкова, О.Н. Модифицируемые и генетические факторы риска у больных артериальной гипертонией в Республике Мордовия: автореф. дис. … канд. мед наук: 14.01.05 / Кузовенкова Оксана Николаевна. – Нижний Новгород, 2011. – 28 с.

159. Кузовкина, О.З. Клинико-иммунологические и микробиологические аспекты диагностики внебольничной пневмонии и обострения хронической обструктивной болезни легких в условиях городского стационара г. Уфа: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.01.04, 14.03.09 / Кузовкин Оксана Зульфаровна. – Челябинск, 2013. – 22 с.

160. Кузубова, Н.А. Роль системного воспаления и эндотелиальной дисфункции в развитии левожелудочковой недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких / Н.А.Кузубова, А.Ю.Гичкин, Е.А.Суркова, О.Н.Титова // Пульмонология. – 2013. – № 4. – С. 41–45.

161. Кузубова, Н.А. Патофизиологические механизмы формирования хронической обструктивной болезни легких. Клинико-экспериментальное исследование: автореф. дис. … докт. мед. наук: 14.00.43, 14.00.16 / Кузубова Наталия Анатольевна. – СПб, 2009. – 34 с.

162. Куликов, И.В. Ассоциация полиморфизма некоторых генов-кандидатов сердечно-сосудистых заболеваний с внезапной сердечной смертью: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.00.06 / Куликов Игорь Вячеславович. – Новосибирск, 2006. – 20 с.

163. Куницына, Ю.Л. Противовоспалительная терапия больных хронической обструктивной болезни легких / Ю.Л.Куницына, Е.И.Шмелев // Пульмонология. – 2003. – № 2. – С. 111–116.

164. Курбанова, Д.Р. Клинико-генетические аспекты гипертрофии левого желудочка и фармакогенетика ее регрессии у больных эссенциальной гипертензией узбекской национальности: дис. … докт. мед. наук: 14.00.06 / Курбанова Дилором Равшанбековна. – Ташкент, 2010. – 203 с.

165. Кушхова, Д.Х. Диагностическое и прогностическое значение ФНО-α у больных ишемической болезнью сердца: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.00.06 / Кушхова Дина Хасбиевна. – М., 2009. – 25 с.

166. Лаптева, Е.А. Системные эффекты хронической обструктивной болезни лёгких на этапах её прогрессирования / Е.А.Лаптева, И.М.Лаптев, О.Н.Харевич // Казанский медицинский журнал. – 2013. – №. 5. – Т. 94. – С. 605–609.

167. Ларичева, К.А. Коррекция ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента оксидативного стресса и воспаления при хроническом легочном сердце: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.00.05 / Ларичева Кристина Андреевна. – М., 2009. – 25 с.

168. Латышева, А.Н. Клинико-патогенетические варианты бронхиальной астмы и хроническая обструктивная болезнь легких: особенности окислительно-восстановительного статуса и эндогенной регуляции межклеточных взаимодействий: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.00.05, 14.00.36 / Латышева Алена Николаевна. – Красноярск, 2009. – 26 с.

169. Леонова, Е.И. Фибрилляция предсердий у больных хронической обструктивной болезнью легких / Е.И.Леонова, Г.Г.Шехян, В.С.Задионченко, К.М.Богатырова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – № 10 (3). – С. 328–333.

170. Ливерко, И.В. Предикторы риска смерти пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / И.В.Ливерко, К.М.Убайдуллаева, Х.С.Ражабов, Н.В.Гафнер // Сборник трудов Конгресса по болезням органов дыхания. – М., 2010. – С. 427–428.

171. Линчак, Р.М. Генетические аспекты артериальной гипертонии / Р.М.Линчак // Вестник Национального Медико-хирургического центра им. Н.И.Пирогова. – 2007. – № 2. – Т.2. – С. 54–58.

172. Линчак, Р.М. Особенности клинической картины, механизмы развития артериальной гипертензии и эффективность комбинированной гипотензивной терапии у мужчин и женщин различного возраста: автореф. дис. … докт. мед. наук: 14.00.05 / Линчак Руслан Михайлович. – М., 2009. – 43 с.

173. Лозинский, С.Э. Прогнозирование эффективности антигипертензивной терапии у больных с учетом роли полиморфизма рецепторов ангиотензина АТР1 / С.Э.Лозинский // Кардиология. – 2013. – № 11. – С. 49–54.

174. Лутай, М.И. Системное воспаление у пациентов с ишемической болезнью сердца: взаимосвязь с клиническим течением и наличием факторов риска / М.И.Лутай, И.П. Голикова, С.И. Деяк, В.А. Слободской // Украинский медицинский журнал. – 2006. – №2 (52). – С. 80–83.

175. Лучкина, О.Е. Провоспалительные цитокины при хронической обструктивной болезни легких: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.00.05 / Лучкина Оксана Евгеньевна. – Ставрополь, 2007. – 23 с.

176. Лышова, О.В. Бронхолегочные заболевания и аритмии сердца: автореф. дис. … докт. мед. наук. 14.00.43 / Лышова Ольга Викторовна. – 2006. – 32 с.

177. Майкова, Е.В. Роль полиморфных вариантов генов антиоксидантной системы в формировании предрасположенности к ишемической болезни сердца [Электронный ресурс] / Е.В.Майкова, Ф.Н.Нгуен, Ф.К.Алимова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 1. – Режим доступа: http://www.science-education.ru/ru/ article/view?id=5301

178. Максимов, В.Н. Ассоциация генетических маркеров с артериальной гипертензией в Сибирской популяции / В.Н.Максимов, П.С.Орлов, С.К.Малютин, [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2014. – Т. 19. – № 10. – С.73–76

179. Малыш, Е.Ю. Хроническая обструктивная болезнь легких и поражение сердечно-сосудистой системы / Е.Ю.Малыш, Е.С.Добрышева, А.В.Чернов // Молодой ученый. – 2014. – № 5. – С. 145–148.

180. Маммаев, С.Н. Влияние инфекционных факторов на активацию провоспалительных цитокинов при хронической сердечной недостаточности / С.Н.Маммаев, С.С.Заглиева, С.Г.Заглиев // Клиническая лабораторная диагностика. – 2009. – № 10. – С. 37–39.

181. Мангутов, Д.А. Влияние внутриклеточной инфекции на функцию эндотелия и клиническое течение ишемической болезни сердца: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.00.06 / Мангутов Дмитрий Антонович. – С-Пб., 2004. – 22 с.

182. Мартынович, Т.В. Анализ генетических факторов у больных хронической сердечной недостаточностью / Т.В.Мартынович, Акимова Н.С., Федотов Э.А., Ю.Г.Шварц // Международный медицинский журнал. – 2014. – № 1. – С. 21–29.

183. Мартынович, Т.В. Клинико-диагностическое значение полиморфизма генов кандидатов сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сочетанием хронической сердечной недостаточности и ишемической болезни сердца: дис. … канд. мед. наук: 14.01.05 / Мартынович Татьяна Валерьевна. – Саратов, 2015. – 152 с.

184. Мартынович, Т.В. Полиморфизм генов, ассоциированных с развитием атеросклероза и когнитивные расстройства у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза / Т.В.Мартынович, Н.С.Акимова, Э.А.Федотов, Ю.Г.Шварц // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2015. – Т. 14. – № 1. – С. 30–34.

185. Матыцин, П.А. Прогнозирование развития хронического легочного сердца у больных хроническим обструктивным бронхитом: дис. … канд. мед. наук: 14.00.43 / Матыцин Павел Анатольевич. – Благовещенск, 2004. – 189 с.

186. Мациевич, М.В. Эндотелиальная дисфункция, оксидантная и антиоксидантная системы у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертонией на фоне антигипертензивной терапии: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.00.05 / Мациевич Мария Владиславовна. – М., 2008. – 27 с.

187. Маянская, С.Д. Полиморфизм генов интерлейкин-1β и рецепторного антагониста интерлейкина-1 у больных хронической сердечной недостаточностью / С.Д.Маянская, Н.Ф.Яковлева, А.В.Яковлев [и др.] // Сердечная недостаточность. – 2008. – № 2. – С. 60–63.

188. Микроциркуляция в кардиологии / Под редакцией В.И.Маколкина. – М., 2004. – 136 с.

189. Минушкина, Л.О. Генетические факторы при гипертонической болезни: связь с особенностями течения, развитием осложнений, эффективностью те-

рапии: автореф. дис. … докт. мед. наук:14.00.06 / Минушкина Лариса Олеговна. – М., 2008. – 48 с.

190. Митупова, М.М. Молекулярно-генетические особенности предрасположенности к хронической обструктивной болезни легких у коренных жителей Бурятии: дис. … канд. мед. наук: 14.00.43 / Митупова Марина Михайловна. – СПб., 2006. – 156 с.

191. Мишина, Е.А. Клинико-патогенетическая характеристика хронической обструктивной болезни легких в сочетании в сочетании со стабильной стенокардией напряжения: клинико-экспериментальное исследование: дис. … докт. мед. наук: 14.01.04, 14.01.25 / Мишина Елена Алексеевна. – М. 2006. – 278 с.

192. Моисеев, В.И. Роль воспаления в процессах атерогенеза и в развитии сердечно-сосудистых осложнений / В.И.Моисеев, Е.И.Павликова, И.И.Мерай // Русский врач. – 2009. – №3. – С. 5–14.

193. Муравлева, Л.Е. Роль окислительного стресса в патогенезе хронической обструктивной болезни легких / Л.Е.Муравлева, В.Б.Молотов-Лучанский, Д.А.Клюев [и др.] // Advances in current natural sciences. – 2012. – № 9. – С. 12–16.

194. Мустафина, М.Х. Фармакогенетическое значение полиморфизма генов β2-адренергического рецептора в терапии и течении хронической обструктивной болезни легких: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.01.04, 03.02.07 / Мустафина Малика Харисовна. – Москва, 2013. – 27 с.

195. Мустафина, О.Е. Цитокины и атеросклероз: молекулярные механизмы патогенеза / О.Е.Мустафина, Я.Р.Тимашева // Молекулярная медицина. – 2008. – № 1. – С. 56–64.

196. Нагорнев, В.А. Аутоиммунные и воспалительные механизмы развития атеросклероза / В.А.Нагорнев, С.В.Мальцев // Архив патологии. – 2005. – № 5. – С. 6–15.

197. Наконечников, С.Н. Воспалительные механизмы в патогенезе различных форм легочной гипертензии: автореф. дис. … докт. мед. наук: 14.01.05, 14.03.09 / Наконечников Сергей Николаевич. – М., 2011. – 46 с.

198. Нанкевич, И.Н. Клинико-биорадикальный мониторинг хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в условиях стационара: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.01.04 / Нанкевич Игорь Николаевич. – Смоленск, 2012. – 19 с.

199. Насонов, Е.Л. Иммунологические маркеры атеросклероза / Е.Л.Насонов // Терапевтический архив. – 2002. – № 5. – С. 80–85.

200. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) // Сердечная недостаточность. – 2013. – № 7. – С. 379–472.

201. Национальные рекомендации РКО, НОА и РосОКР по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (пятый пересмотр). – Атеросклероз. – 2012. –№ 2. – С. 61-94.

202. Национальные рекомендации ВНОК. Диагностика и лечение легочной гипертензии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – № 6 (6). – Приложение 2. – С. 503–522.

203. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН // Сердечная Недостаточность. 2017. – Т. 18. – № 1. – С. 3–40.

204. Национальные рекомендации ВНОК. Диагностика и лечение стабильной стенокардии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – №7(6). – Приложение 4. – 37 с.

205. Национальные рекомендации РКО, НОА и РосОКР по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (шестой пересмотр) – Атеросклероз и дислипидемии. – 2017. – № 3. – С. 5-22.

206. Национальные Российские рекомендации по применению методики Холтеровского мониторирования в клинической практике // Российский кардиологический журнал. – 2014. – 2 (106). – С. 6–71.

207. Некрасов, А.А. Ремоделирование сердца при ХОБЛ и ее сочетании с ИБС. Механизмы, отдаленные исходы, факторы риска и пути оптимизации терапии: автореф. дис. … докт. мед. наук: 14.01.04 / Некрасов Алексей Анатольевич. – Нижний Новгород, 2012. – 48 с.

208. Нестерович, С.В. Цитоморфологические маркеры воспаления при инфекционном процессе различной этиологии у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких: дис. … канд. мед. наук: 14.00.16 / Нестерович Софья Владимировна. – Томск, 2004. – 119 с.

209. Никитин, А.Г. Исследование ассоциации ряда генов-кандидатов с ишемической болезнью сердца: автореф. дис. … канд. биол. наук: 03.00.03 / Никитин Алексей Георгиевич. – М., 2008. – 23 с.

210. Никитин, Ю.П. Новые фундаментальные и прикладные основы атерогенеза / Ю.П. Никитин // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2006. – № 2. – С. 6–14.

211. Новиков, В.Е. Хроническая обструктивная болезнь легких / В.Е.Новиков // Клиническая геронтология. – 2009. – № 6/7. – С. 3–10.

212. Нуралиева, Г.С. Взаимосвязь клинических, функциональных показателей и маркеров системного воспаления у больных с тяжелым обострением ХОБЛ: дис. … канд. мед. наук: 14.00.43 / Нуралиева Галия Сериковна. – М., 2006. – 110 с.

213. Обыденникова, О.Н. Гипертоническая болезнь у работников локомотивных бригад: клинико-генетический анализ: дис. … канд. мед. наук: 14.01.05 / Обыденникова Ольга Николаевна. – Самара, 2012. – 127 с.

214. Овчаренко, С.И. Ведение пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертонией / С.И.Овчаренко, З.Н.Нерсесян // Consilium medicum. – 2013. – № 11. – Т. 15. – С. 33–37.

215. Овчаренко, С.И. Окислительный стресс и антиоксидантная терапия больных хронической обструктивной болезнью легких / С.И.Овчаренко, В.А.Капустина // Consilium Medicum. Болезни органов дыхания. – 2011. – № 1. – С. 7–11.

216. Оганов, Р.Г. Достижения и неудачи в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний / Р.Г.Оганов, Г.Я.Масленникова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – № 13 (1). – С. 4–7.

217. Озова, Е.М. Воспаление и хроническая сердечная недостаточность. Роль статинов / Е.М.Озова, Г.К.Киякбаев, Ж.Д.Кобалава // Кардиология. – 2007. – №1. – С. 52–64.

218. Ольбинская, Л.И. Нарушения в системе цитокинов у больных ХСН и возможности их коррекции с помощью в-адреноблокаторов / Л.И.Ольбинская, Ж.М.Сизова, С.Б.Игнатенко // Сердечная недостаточность. – 2006. – № 3. – С. 116–120.

219. Ольбинская, Л.И. Роль системы цитокинов в патогенезе хронической сердечной недостаточности / Л.И.Ольбинская, С.Б.Игнатенко // Терапевтический архив. – 2001. – № 12. – С. 82–84.

220. Орлова, Н.В. Воспаление и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний: автореф. дис. … докт. мед. наук: 14.00.06 / Орлова Наталья Васильевна. – М., 2008. – 49 с.

221. Осмоловская, В.С. Полиморфизм генов медиаторов системы воспаления и совершенствование оценки риска у больных, перенесших обострение ИБС: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.01.05 / Осмоловская Вероника Сергеевна. – М., 2012. – 26 с.

222. Оюнарова, Т.Н. Особенности клинического течения острого инфаркта миокарда у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и у длительно курящих: дис. … канд. мед. наук: 14.01.05, 14.01.04 / Оюнарова Татьяна Николаевна. – Томск, 2014. – 160 с.

223. Павленко, В.И. Хроническая обструктивная болезнь легких сочетанная с ишемической болезнью сердца: клинико-функциональные особенности течения, механизмы взаимоотягощения, диагностика, прогнозирование и лечение: автореф. дис. … докт. мед. наук: 14.01.25, 14.01.04 / Павленко Валентина Ивановна. – Благовещенск. – 2012. – 56 с.

224. Палеев, Ф.Н. Роль цитокинов в патогенезе ишемической болезни сердца / Ф.Н.Палеев, И.С.Белокопытова, Б.И.Минченко, О.В.Москалец // Креативная кардиология. – 2011. – № 1. – С. 75–80.

225. Пальцев, М.А. Сигнальные молекулы: место и роль в персонифицированной диагностике, лечении и профилактике социально значимых заболеваний /М.А.Пальцев, И.М.Кветной, В.О.Полякова [и др.] // Молекулярная медицина. – 2012. – № 5. – С. 3–8

226. Пардо, П.Г. Метаболические и молекулярно-генетические маркеры антиоксидантной защиты у больных ишемической болезнью сердца: автореф. дис. … канд. биол. наук: 03.00.04, 03.00.15. / Пардо Пералес Георгина. – СПб., 2009. – 21 с.

227. Паук, В.В. Молекулярно-генетические основы долголетия по полиморфизму ядерного и митохондриального геномов: автореф. дис. … канд. биол. наук: 03.00.15. / Паук Вера Викторовна. – Уфа, 2007. – 23 с.

228. Пичужкин, К.В., Распределение классов антител к Chlamydia pneumoniae у пациентов с бронхолегочной патологией и атеросклерозом / К.В.Пичужкин, Е.В.Белоконь, Э.Е.Власова [и др.] // Иммунология. – 2006. – № 1. – С. 28–31.

229. Пищухина, А.М. Острофазовые белки сыворотки и хламидийная инфекция при остром коронарном синдроме: дис. … канд. мед. наук: 14.00.05 / Пищухина Анна Михайловна. – Астрахань, 2007. – 125 с.

230. Погонченкова, И.В. Патогенетические основы терапии хронического легочного сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких: автореф. дис. … докт. мед. наук: 14.01.04 / Погонченкова Ирэна Владимировна. – М., 2011. – 47 с.

231. Позняк, А.Л. Chlamidophilla pneumonia – инфекция как фактор риска развития атеросклероза (обзор литературы) / А.Л.Позняк, Сидорчук С.Н., Тарасов А.В. // Журнал инфектологии. – 2013. – № 1. – Т. 5. – С.18–27.

232. Поливанова, А.Э. Системные биомаркеры сыворотки крови у больных хронической обструктивной болезнью легких: дис. … канд. мед. наук: 14.00.43 / Поливанова Анна Эдуардовна. – М., 2008. – 113 с.

233. Прибылов, С.А. Провоспалительные цитокины при хронической обструктивной болезни легких / С.А.Прибылов // Вестник новых медицинских технологий. – 2007. – Т. X. – № 1. – С. 255–260.

234. Прибылов, С.А. Роль легочной гипертензии, эндотелиальной дисфункции, медиаторов воспаления в патогенезе хронической обструктивной болезни легких, ассоциированной с ишемической болезнью сердца / С.А. Прибылов, А.Г.Овсянников, О.Ю. Прусакова [и др.] // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2011. – № 4. – С.149–154.

235. Провоторов, В.М. Фармакотерапия хронической обструктивной болезни легких и хронической сердечной недостаточности / В.М.Провоторов, Т.В.Коточигова // Молодой ученый. – 2011. – № 6. – Т. 2. – С. 187–189.

236. Прозорова, А.В. Прогнозирование клинико-функциональных особенностей формирования и течения хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.00.43 / Прозорова Александра Владимировна. – Благовещенск, 2008. – 31 с.

237. Пузырев, В.П. Генетическое разнообразие народонаселения и болезни человека / Пузырев В.П., Фрейдин М.Б., Кучер А.Н. – Томск: Печатная мануфактура, 2007. – 320 с.

238. Пузырев, В.П. Синотропные гены болезней сердечно-сосудистого континуума / В.П.Пузырев, В.А.Степанов, О.А.Макеева // Медицинская генетика. –2009. – № 3. – С. 31–38.

239. Рекомендации ESC/ERS по диагностике и лечению легочной гипертензии 2015. Клинические рекомендации // Российский кардиологический журнал. – 2016. – № 5. – С. 5–64.

240. Российские рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии // Кардиологический вестник. – 2015. – № 1. – с. 3–30.

241. Рыдловская, А.В., Функциональный полиморфизм гена TNFα и патология / А.В.Рыдловская // Цитокины и воспаление. – 2005. – № 3. – С. 4–10.

242. Рябова, А.Ю. Особенности ремоделирования сердца у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких / А.Ю.Рябова, М.М.Кириллов // Пульмонология. – 2010. – № 6. – С. 78–82

243. Санжаровская, М.С. Индекс Боде как критерий эффективности при терапии обострений хронической обструктивной болезни легких III-IV степени тяжести: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.00.05, 14.00.25 / Санжаровская Мария Сергеевна. – Томск, 2007. – 28 с.

244. Саперов, В.Н. Хроническое легочное сердце: этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение / В.Н.Саперов // Медицинский дайджест. Медэксперт. Институт поликлинической медицины. – 2009. – № 9. – С. 16–23.

245. Сарапулова, О.Н. Маркеры воспаления при желудочковых нарушениях ритма у пациентов с артериальной гипертонией, их прогностическая значимость: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.01.05 / Сарапулова Ольга Николаевна. – Пермь, 2011. – 23 с.

246. Сеитова, Г.Н. Ассоциация полиморфных вариантов генов цитокинов (TNF и IL8) с развитием хронической обструктивной болезни легких / Г.Н.Сеитова, Е.Б.Букреева, И.С.Кремис, В.П.Пузырев // Бюллетень сибирской медицины. – 2010. – Т.9. – № 3. – С. 91–97.

247. Сергеева, В.А. Артериальная гипертензия у больных хронической обструктивной болезнью легких: клинико-функциональные взаимоотношения и возможности медикаментозной коррекции: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.01.04 / Сергеева Виктория Алексеевна. – Саратов, 2010. – 25 с.

248. Сергутова, Н.П. Изучение показателей центральной и периферической гемодинамики в зависимости от полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы у больных артериальной гипертонией в Республике Мордовия: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.01.05 / Сергутова Наталья Петровна. – Нижний Новгород, 2011. – 27 с.

249. Серебркова, О.В. Взаимосвязь уровня некоторых цитокинов крови с изменениями диастолической функции левого желудочка у больных гипотиреозом / О.В.Серебрякова, В.И.Просяник // Сборник «Актуальные проблемы клини-

ческой и экспериментальной медицины». Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 60-летию Читинской государственной медицинской академии, Чита. – 2013. – С. 142–143.

250. Сивцева, А.И. Формирование хронического легочного сердца и возможности медикаментозной коррекции процессов ремоделирования правых и левых отделов сердца у больных ХОБЛ: автореф. дис. … докт. мед. наук: 14.00.06 / Сивцева Анна Иннокентьевна. – М., 2009. – 51 с.

251. Сидорчук, Л.П. Комплексное лечение больных артериальной гипертензией с учетом полиморфизма генов: дис. … докт. мед. наук: 14.01.11 / Сидорчук Лариса Петровна. – Харьков, 2009. – 546 с.

252. Сильвестрова, Г.А. Полиморфизм генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, гена NO-синтазы и меттилентетрогидрофолатредуктазы у русских мужчин с артериальной гипертонией (Центральный регион России): автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.00.06 / Сильвестрова Галина Александровна. – М., 2008. – 25 с.

253. Симбирцев, А.С. Функциональный полиморфизм генов регуляторных молекул воспаления / А.С.Симбирцев, А.Ю.Громов // Цитокины и воспаление. – 2005. – № 1. – С. 3–10.

254. Симбирцев, А.С. Цитокины: классификация и биологические функции / А.С.Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2004. – № 2. – С. 16–22.

255. Синопальников, А.И. Эпидемиология ХОБЛ: современное состояние актуальных проблем / А.И.Синопальников, А.В. Воробьев // Пульмонология. – 2007. – № 6. – С. 78–84.

256. Скотников, А.С. Системное воспаление и осложнения «сосудистой» коморбидности у больных ХОБЛ / А.С.Скотников, О.М.Дохова, Е.С.Шульгина // Архивъ внутренней медицины. – 2015. – № 5 (25). – С. 49–54.

257. Сметнева, Н.С. Роль воспалительных факторов в развитии сердечно-сосудистой патологии при хронической обструктивной болезни легких / Н.С.Сметнева, В.В.Викентьев, С.А.Завьялова [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 3–1. – С. 162–166.

258. Смирнова, М.Д. Молекулярно-генетические аспекты клинического течения, дифференциальной диагностики и патогенетической терапии гипертрофии левого желудочка при гипертонической болезни и гипертрофической кардиомиопатии: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.01.05, 03.02.07 / Смирнова Мария Дмитриевна. – М., 2010. – 29 с.

259. Смирнова, О.В. Клинико-функциональные особенности больных с хронической обструктивной болезнью легких пылевого происхождения: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.00.05 / Смирнова Ольга Васильевна. – Нижний Новгород, 2008. – 20 с.

260. Соболев, В.А. Интракардиальные взаимоотношения как отражение ремоделирования сердца при заболеваниях легких с обструктивным типом нарушений вентиляции / В.А.Соболев // Клиническая медицина. – 2001. – № 7. – С. 43—46.

261. Солодилова, М.А. Вовлеченность полиморфизма генов ферментов антиоксидантной системы в формирование предрасположенности к мультифакториальным заболеваниям человека: автореф. дис. … докт. биол. наук: 03.00.15 / Солодилова Мария Андреевна. – М., 2009. – 49 с.

262. Соодаева, С.К. Свободнорадикальные механизмы повреждения при болезнях органов дыхания / С.К.Соодаева // Пульмонология. – 2012. – № 1. – С. 5–10

263. Сорокина, Ю.С. Состояние сердечно-сосудистой системы и некоторых факторов нейрогуморальной регуляции у пожилых больных хроническими обструктивными заболеваниями легких: дис. … канд. мед. наук: 14.00.43 / Сорокина Юлия Сергеевна. – Пб., 2009. – 142 с.

264. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации Российского кардиологического общества, Национального общества по изучению атеросклероза, Национального общества по атеротромбозу. – М., 2016. – 51 с.

265. Струтынский, А.В. Диагностика легочного сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких / А.В.Струтынский, Р.Г.Бакаев, А.И.Сивцева [и др.] // Клиническая медицина. – 2009. – № 2. – С. 56–60.

266. Суворов, А.В. Нарушения ритма сердца и проводимости у больных с хроническим легочным сердцем / А.В.Суворов, И.В.Конюхова, М.А.Суворов // Клиническая геронтология. – 2007. – № 7. – С. 9–12.

267. Сундукова, Е.А. Клинико-функциональные и морфологические особенности хронического легочного сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.00.43 / Сундукова Елена Александровна. – Благовещенск, 2006. – 25 с.

268. Танцырева, И.В. Вклад традиционных и «новых факторов» риска в прогнозирование выживаемости у мужчин в возрасте 60 лет и старше с ишемической болезнью сердца: автореф. дис. … докт. мед. наук: 14.01.05 / Танцырева Ирина Вадимовна. – Тюмень, 2010. – 40 с.

269. Тарасенко, О.Ф. ИБС и ХОБЛ: патофизиологические особенности клиники и лечения: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.00.05, 14.00.06 / Тарасенко Ольга Федоровна. – М., 2009. – 26 с.

270. Татенкулова, С.Н. Изучение иммунореактивности при хронической сердечной недостаточности различной этиологии и возможности иммунокоррекции статинами: автореф. дис. … докт. мед. наук: 14.00.06, 14.00.36 / Татенкулова Сауле Нагашибаевна. – М., 2009. – 46 с.

271. Тилик, Т.В. Полиморфизм генов глютатионтрансфераз при хронической обструктивной болезни легких, ассоциированной с ишемической болезнью сердца / Т.В.Тилик, В.А.Невзорова, С.Е.Вахрушева [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2010. – № 1. – С. 13–15.

272. Тимашева, Я.Р. Ассоциация полиморфных вариантов генов медиаторов воспаления с сердечно-сосудистыми заболеваниями / В.Я.Тимашева, Т.Р.Насибуллин, Г.Х.Тулякова, В.В.Эрдман и др. // Сборник трудов 3-ей Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Медико-биологические аспекты мультифакториальной патологии», Курск. – 2016. – С. 100–101

273. Титова, Е.А. Особенности течения и лечения хронической обструктивной болезни легких в сочетании с сахарным диабетом: автореф. дис. … докт. мед. наук: 14.00.43 / Титова Елена Александровна. – Барнаул, 2008. – 41 с.

274. Титова, О.Н. Предикторы прогрессирования хронической дыхательной недостаточности у больных хронической обструктивной патологией легких / О.Н.Титова, Н.А.Кузубова, Д.Б.Склярова [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2016. – № 4 (56). – С. 82-86.

275. Тихонова, И.В. Изменение уровня маркеров воспаления и состояние периферического кровотока в микроциркуляторном русле кожи у больных хронической обструктивной болезнью легких / И.В.Тихонова, А.В.Танканаг, Н.И.Косякова, Н.К.Чемерис // Пульмонология. – 2008. – № 1. – С. 57–61.

276. Толстов, С.Н. Клинико-диагностическое значение цитокиновой активации и эндотелиальной дисфункции у больных хронической сердечной недостаточностью и возможности коррекции имеющихся нарушений: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.00.05 / Толстов Сергей Николаевич. – Саратов, 2007. – 27 с.

277. Туев, А.В. Хронические бронхообструктивные заболевания и сердечно-сосудистая система / А.В.Туев, В.Ю.Мишланов. – М., 2008. – 227 с.

278. Туликова, Г.Х. Полиморфизм генов цитокинов и предрасположенность к инфаркту миокарда и внезапной смерти: дис. … канд. мед. наук: 14.00.06, 03.00.15 / Туликова Гульнара Хамнтоппа. – Уфа, 2007. – 205 с.

279. Тупицына, Т.В. Сравнительный анализ ассоциации полиморфных вариантов генов F2, F5, GP1BA и ACE с риском развития инсульта в русских и украинских популяциях / Т.В.Тупицына, Е.А.Бондаренко, С.А.Кравченко, П.Ф.Татарский и др. // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2013. – № 1. – С. 20–26.

280. Турмова, Е.П. Особенности цитокинового статуса у больных атеросклерозом / Е.П.Турмова, Е.В.Маркелова, А.А.Силаев [и др.] // Медицинская иммунология. – 2014. – № 4.- Т.16. – С. 323–332.

281. Уметский, К.С. Состояние антиоксидантной системы, липидного спектра и иммунологических показателей у больных ИБС, инфицированных

Chlamydia pneumoniae: дис. … канд. мед. наук: 14.00.06 / Уметский Константин Станиславович. – Саратов, 2004. – 121 с.

282. Устинов А.А. Клиническое значение изменения активности ангиотензинпревращающего фермента у больных хроническими обструктивными болезнями легких: дис. … канд. мед. наук: 14.00.05 / Устинов Александр Анатольевич. – Тула, 2005. – 87 с.

283. Фатенкова, Е.С. Особенности нарушения биомеханики малого круга кровообращения и центральной гемодинамики у больных хронической обструктивной болезнью легких: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.01.04 / Фатенкова Елена Сергеевна. – Самара, 2011. – 27 с.

284. Федорова, И.В. Клинико-патогенетические особенности артериальной гипертонии при хронической обструктивной болезни легких: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.00.05, 14.00.06/Федорова Ирина Владимировна. – М. – 2008. – 27 с.

285. Федорова, Т.А. Активность ангиотензинпревращающего фермента в клиническом течении и формировании легочного сердца у больных хроническими обструктивными болезнями легких / Т.А.Федорова, Т.Г.Химочко, А.А.Устинов [и др.] // Клиническая медицина. – 2006. – № 4. – С. 31–34.

286. Федосеев, Г.В. Роль инфекции органов дыхания при возникновении и развитии хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы / Г.В.Федосеев, В.И.Трофимов, Е.И.Ровкина, В.К.Яковлева // Терапевтический архив. – 2009. – № 3. – С. 89–94.

287. Федосенко, С.В. Состав сообщества микроорганизмов нижних дыхательных путей при хронической обструктивной болезни легких / С.В.Федосенко, Л.М.Огородова, М.Б. Фрейдин [и др.] // Клиническая медицина. – 2014. – № 8. – С. 26–32.

288. Федосенко, С.В. Характеристика биомаркеров воспаления в индуцированной мокроте больных хронической обструктивной болезнью легких на фоне базисной терапии: дис. … канд. мед. наук: 14.01.25 / Федосенко Сергей Вячеславович. – Томск, 2011. – 161 с.

289. Федосенко, С.В. Характеристика состава орофарингеальной микробиоты у больных хронической обструктивной болезнью легких [Электронный доступ] / Федосенко С.В., Огородова Л.М., Попенко А.С. [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 3. – Режим доступа: http://www.science-education.ru/ru/ article/view?id=19755

290. Фейгенбаум, Х. Эхокардиография. / Пер. с анл. Под ред. Митькова В.В. – М : Видар, 1999. – 512 с.

291. Филатова, Ю.И. Особенности распространенности и структура аритмий у больных хронической обструктивной болезнью легких / Ю.И. Филатова, М.В. Перфильева, А.В. Чернов // Молодой ученый. – 2014. – № 5. – С. 160–164.

292. Фомин А.А. Изучение морфофункциональных параметров сердца и полиморфизмов генов-модификаторов у больных с различными клиническими вариантами течения гипертрофической кардиомиопатии: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.01.05 / Фомин Алексей Алексеевич. – М., 2011. – 25 с.

293. Фомин, И.В. Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. Эпидемиология хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации / Журнал сердечная недостаточность. – 2010. – Т. 1. – С. 32

294. Франгулян, Р.Р. Роль ренин-ангиотензиновой системы в патогенезе легочной гипертензии у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких / Р.Р.Франгулян // Клиническая медицина. – 2000. – №10. – С. 18—20.

295. Хазова, Е.В. Новый подход к прогнозированию исходов хронической сердечной недостаточности / Е.В.Хазова, О.В.Булашова, М.И.Малкова, В.Н.Ослопов // Практическая медицина. – 2014. – №. 6 (82). – С. 101–104.

296. Ханджян, А.М. Связь внутриклеточной инфекции и дисфункции эндотелия с кардиоваскулярными событиями у больных сердечно-сосудистой патологией: дис. … канд. мед. наук: 14.00.06 / Ханджян Артур Маилович. – СПб., 2008. – 151 с.

297. Хасанов, Н.Р. Генетические аспекты гипертонической болезни и подходов к антигипертензивной терапии: автореф. дис. … докт. мед. наук: 14.01.05 / Хасанов Нияз Рустемович. – Казань, 2011. – 40 с.

298. Хроническая обструктивная болезнь легких: Монография / Под ред. Чучалина А.Г. (Серия монографий Российского респираторного общества). – М. : Издательский дом «Атмосфера», 2008. – 568 с.

299. Целоусова, О.С. Роль генов систем протеолиза и медиаторов воспаления в формировании предрасположенности к хроническим заболеваниям органов дыхания: автореф. дис. … канд. биол. наук: 03.02.07 / Целоусова Ольга Сергеевна. – Уфа, 2011. – 23 с.

300. Чазова, И.Е. Диагностика и лечение пациентов с артериальной гипертонией и ХОБЛ. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Российского респираторного общества / И.Е.Чазова, А.Г. Чучалин, К.А.Зыков, Л.Г.Ратова // Системные гипертензии. – 2013. – № 1. – С. 5–34.

301. Черейская, Н.К. ИБС и ХОБЛ: особенности диагностики и лечения сочетанной патологии / Н.К.Черейская. – М., 2007. – 217 с.

302. Черкашина, И.И. Клинико-генетические аспекты бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких: автореф. дис. … докт. мед. наук: 14.01.04, 14.01.25 / Черкашина Ирина Ивановна. – Красноярск, 2010. – 50 с.

303. Чернова, С.И. Клиническое и патогенетическое значение провоспалительных цитокинов и антител к коллагену при хронической сердечной недостаточности: автореф. дис. … докт. мед. наук: 14.0.06 / Чернова Светлана Ивановна. – Волгоград, 2010. – 39 с.

304. Черногорюк, Г.Э. Госпитальный рецидив обострения хронической обструктивной болезни легких у пациентов с неинфекционным типом обострения: роль нозокомиальной инфекции [Электронный доступ] / Г.Э.Черногорюк, О.А.Денисова, Л.В.Гудкова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 5. – Режим доступа: http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=10368

305. Черных, Ю.Н. Уровень малонового диальдегида и активности супероксиддисмутазы у больных хронической обструктивной болезнью легких с сопутствующей ишемической болезнью сердца / Ю.Н.Черных, Л.Н.Цветикова,

О.Н.Петренко [и др.] // Современная медицина: актуальные вопросы: сборник статей по материалам XXXVII международной научно-практической конференции № 11(36). – Новосибирск: СибАК, 2014.

306. Честникова, А.И. Концептуальный подход к пониманию патогенеза и лечения сердечной недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких: дис. … докт. мед. наук: 14.00.06 / Честникова Анна Ивановна. – Ростов-на-Дону, 2005. – 288 с.

307. Чичерина, Е.Н. Клинико-функциональные особенности состояния миокарда в зависимости от тяжести хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы: автореф. дис. … докт. мед. наук: 14.00.05 / Чичерина Елена Николаевна. – Пермь, 2007. – 43 с.

308. Чичерина, Е.Н. Системное воспаление и атеросклероз общих сонных артерий у больных хронической обструктивной болезнью легких / Е.Н.Чичерина, О.Н.Милютина // Клиническая медицина. – 2009. – № 2. – С. 18–21.

309. Чучалин, А.Г. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких / А.Г Чучалин, С.Н.Авдеев, З.Р.Айсанов [и др.] // Пульмонология. – 2014. – № 3. – С. 15–54.

310. Чучалин, А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких – 2009: итоги первой декады нового тысячелетия /А.Г.Чучалин // Consilium medicum. – 2009. – Экстравыпуск. – С.3-11.

311. Чучалин, А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания / А.Г.Чучалин // Терапевтический архив. – 2013. – № 8. – С. 43–48.

312. Чучалин, А.Г. Федеральные клинические рекомендации российского респираторного общества по использованию метода спирометрии / А.Г.Чучалин, З.Р.Айсанов, С.Ю.Чикина [и др.] // Пульмонология. – 2014. –№ 2. – С. 11–24.

313. Шаврин, А.П. Патогенетическая характеристика ремоделирования сосудистой стенки у лиц с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и

ишемической болезнью сердца: автореф. дис. … докт. мед. наук: 14.01.05 / Шаврин Андрей Петрович. – Пермь, 2012. – 47 с.

314. Шаповалова, Т.Г. Особенности ремоделирования сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких, сочетанной с ишемической болезнью сердца / Т.Г.Шаповалова, Н.В.Шелобанова, Н.В.Волкова [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2009. – № 3 (5). – С. 352–355.

315. Шаповалова, Т.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких у пациентов кардиологического профиля: проблемы диагностики и лечения / Т.Г.Шаповалова, Рябова А.Ю., Пластинина Е.С. [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2016. – № 1.- Т. 9. – С. 79–83.

316. Шахнович, Р.М. Маркеры воспаления, NT-proBNP и инфекционный фактор у больных с острым коронарным синдромом и значение их определения для прогноза исходов заболевания: автореф. дис. … докт. мед. наук: 14.01.05 / Шахнович Роман Михайлович. – М., 2010. – 44 с.

317. Шварц, Ю.Г. Роль генетических факторов в формировании хронической сердечной недостаточности / Ю.Г. Шварц, Т.В.Мартынович, Н.С.Акимова, Э.А. Федотов // Журнал сердечная недостаточность. – 2013. – № 6. – С. 369–376 .

318. Шварц, Ю.Г. Инфекционные факторы риска у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сердечной недостаточностью и пароксизмальной мерцательной аритмией / Ю.Г.Шварц, Н.А.Маршалкина, Э.А.Федотов // Сердечная . – 2004. – № 1. – Т. 5. – С. 22–24.

319. Шевченко, О.В. Генетические основы патогенеза эссенциальной артериальной гипертонии / О.В.Шевченко, А.А.Свистунов, В.Б.Бородулин [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – № 1. – Т. 7. – С. 83–87.

320. Шелобанова, Н.В. Особенности ремоделирования сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких, сочетанной с ишемической болезнью сердца: дис. … канд. мед. наук: 14.01.04 / Шелобанова Наталья Владимировна. – Саратов, 2015. – 174 с.

321. Шиллер, Н.Б. Клиническая эхокардиография (второе издание) / Н.Б.Шиллер, М.А.Осипов. – М.: Издательский дом: Практика, 2005. – 344 с.

322. Шилов, С.Н. Хроническая сердечная недостаточность при ишемической болезни сердца: клинико-генетические механизмы развития и возможности улучшения ранней диагностики, профилактики и медикаментозной терапии: автореф. дис. … докт. мед. наук: 14.01.05, 14.03.03 / Шилов Сергей Николаевич. – Томск, 2011. – 50 с.

323. Шляхто, Е.В. Молекулярно-генетические и клеточные аспекты ремоделирования сердца и сосудов при гипертонической болезни (обзор) / Е.В.Шляхто, А.О.Конради, О.М.Моисеева // Терапевтический архив. – 2004. – № 6. – С. 51–58.

324. Шмелев, Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких / Е.И.Шмелев. – М., 2003. – 109 с.

325. Шмелев, Е.И. Свежий взгляд на ХОБЛ / Е.И.Шмелев // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2011. – № 4. – С. 51–54.

326. Шпагин, И.С. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертензии в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.01.04 / Шпагин Илья Семенович. – Новосибирск, 2011. – 22 с.

327. Шпагина, Л.А. Полиморфизм генов предрасположенности при хронической обструктивной болезни легких в сочетании с артериальной гипертензией у лиц геронтологического возраста / Л.А.Шпагина, М.И.Воевода, В.Н.Максимов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 4. – С. 65–74.

328. Шугушев, Х.Х. Наджелудочковые аритмии и ЭКГ высокого разрешения у больных хронической обструктивной болезнью легких на фоне бронхолитической терапии / Х.Х.Шугушев, М.В.Гурижева, В.М.Василенко // Российский кардиологический журнал. – 2010. – № 6 (86). – С. 40–44.

329. Щеглова, Е.В. Клиническое и прогностическое значение полиморфизма некоторых генов-кандидатов и маркеров эндотелиальной дисфункции у больных, перенесших острый коронарный синдром: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.00.05 / Щеглова Елена Витальевна. – Владикавказ, 2008. – 22 с.

330. Щикота, А.М. Нарушения вариабельности ритма сердца, эндотелиальная дисфункция и их коррекция кардиоселективными β-адреноблокаторами у больных хроническим легочным сердцем: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.00.05 / Щикота Алексей Михайлович. – М., 2007. – 27 с.

331. Юхно, Е.С. Значение дисфункции эндотелия и вариабельности генов-кандидатов для прогноза у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST: дис. … канд. мед. наук: 14.01.05, 03.02.07 / Юхно Елена Сергеевна. – Кемеров, 2015. – 193 с.

332. Яковлева, Н.Ф. Генетические детерминанты развития хронической сердечной недостаточности и выраженности эндотелиальной дисфункции у больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертонией: дис. … канд. мед. наук: 14.00.06 / Н.Ф.Яковлева. – Новосибирск, 2008. – 134 с.

333. Яковлева, О.А. Коморбидность бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистой патологии / О.А.Яковлева, А.О.Жамба, Ю.В.Мазур // Рациональная фармакотерапия. – 2008. – № 1. – С. 64–67.

334. Яковлева, О.И. Генетические аспекты ремоделирования крупных артерий и функционального состояния эндотелия у больных гипертонической болезнью с гипертрофией левого желудочка: дис. … канд. мед. наук: 14.00.06 / Яковлева Ольга Ильинична. – СПб., 2005. – 172 с.

335. Янбаева, Д.Г., Полиморфные варианты генов провоспалительных цитокинов как маркеры предрасположенности к хронической обструктивной болезни легких / Д.Г.Янбаева, О.В.Байнак, Г.Ф.Корытина, Ш.З.Загидуллин, Т.В.Викторова // Пульмонология. – 2004. – № 5. – С. 17–22.

336. Ярославцева, Н.Б. Артериальная гипертензия, структурно-функциональное ремоделирование сердца, липидвысвобождающая способность лейкоцитов и оценка эффективности гипотензивной терапии у больных хронической обструктивной болезнью легких пожилого и старческого возраста: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.00.06 / Ярославцева Наталья Борисовна. – Пермь 2009. – 27 с.

337. Яруллина, Д.Р. Инфекционная природа атеросклероза: факты и гипотезы / Д.Р.Ярулина, О.Н.Ильинская, Н.И.Силкин [и др.] // Ученые записки Казанского государственного университета. — 2010. – Т. 152 (книга 1). – С. 136–154.

338. Agusti, A.G.N. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary diseases / A.G.N.Agusti, A.Noguera, J.Sauleda [et al.] // Eur. Respir. J. – 2003. – 21. – P. 347–360.

339. Almagro, P. Comorbidities in patients hospitalized due to chronic obstructive pulmonary disease. A comparative analysis of the ECCO and ESMI studies / P.Almagro, F.López, F.J. Cabrera [et al.]. // Rev. Clin. Esp. – 2012. – 212 (6). – P. 281–286.

340. Almagro, P. Comorbidity and gender-related differences in patients hospitalized for COPD. The ECCO study / P.Almagro, F.López García, F.Cabrera [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine (Respir.Med.). – 2010. – Vol.104. – № 2. – P. 253–259.

341. Andreassen, H. Chronic obstructive pulmonary disease as a systemic disease: an epidemiological prospective / H.Andreassen, J.Vestbo // Eur. Respir. J. – 2003. – 22 (suppl. 46). – P. 2–4.

342. Anogeianaki, A. Atherosclerosis: a classic inflammatory disease /A. Anogeianaki, D.Angelucci, E.Cianchetti [et al.] // Int. J. Immunopathol. Pharmacol. – 2011. – Vol. 24. – № 4. – P. 817–825.

343. Anthonisen, N.R. Lung Health Study Research Group. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study / N.R.Anthonisen, J.E.Connett, P.L.Enright, J.Manfreda // Am. J. Respir Crit Care Med. – 2002. – 166 (3). – P. 333–339.

344. Arif, E. Association of CYP2E1 and NAT2 gene polymorphisms with chronic obstructive pulmonary disease / E.Arif, A.Vibhuti, P.Alam [et al.] // Clin Chim Acta. – 2007. – 382(1–2). – P. 37–42.

345. Ayada, C. Evaluation of whether the ACE gene I/D polymorphism constitutes a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease in the Turkish population / C.Ayada, U.Toru, O Genç [et al.] // Genet. Mol. Res. – 2014. – Vol. 13. – № 4. – P. 10427–10433.

346. Bafadhel, M. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Identification of biologic clusters and their biomarkers/ S.McKenna, S.Terry [et al.] // Am.J.Respir. Crit. Care Med. – 2011. – № 184. – P. 662–671.

347. Bai, Y. Association of angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism with heart failure: a meta-analysis / Y.Bai, L.Wang, S.Hu, Y.Wei // Mol. Cell. Biochem. – 2012. – № 361 (1–2). – P. 297–304.

348. Bakakos, P. COPD and comorbidities / P.Bakakos, K.Kostikas, S.Loukides // Pneumon. – 2010. – Vol. 23. – № 1. – P.24–27.

349. Barnes, P.J. Systemic manifestaoons and comorbidioes of COPD / P.J.Barnes, B.R.Celli // Eur. Respir. J. – 2009. – 33. – P. 1165–1185.

350. Beasley, R. Time to define the disorders of the syndrome of COPD / R.Beasley, M.Weatherall, J.Travers, P.Shirtcliffe // Lancet 2009. – 374(9691). – P. 670–672.

351. Broekhuizen, R. Pulmonary cachexia, systemic inflammatory profile, and the interleukin 1beta -511 single nucleotide polymorphism / R.Broekhuizen, R.F.Grimble, W.M.Howell [et al.] // Am. J Clin. Nutr. – 2005. – 82(5). – P.1059–1064.

352. Buist, A.S. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population based prevalence study / A.S.Buist, M.A.McBurnie, W.M. Vollmer [et al.] // Lancet. – 2007. – 370. – P. 741–750.

353. Calikoglu, M. The association between polymorphic genotypes of glutathione S-transferases and COPD in the Turkish population / M.Calikoglu, L.Tamer, N.Ates Aras [et al.] // Biochem. Genet. – 2006. – №. – 44(7-8). – P. 307–319.

354. Camm A.J. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation - developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association/ J.A.Camm // Europace. – 2012. – № 14(10). – P. 1385–1413.

355. Caput, J. Nutritional Genomics. Discovering the path to personalized nutrition / J. Caput, R. L. Rodriguez. – N. Y.: Wiley-Interscience, 2006. – 467 p.

356. Cause specific mortality adjudication in the UPLIFT® COPD trial: findings and recommendations / P.M.Calverley [et. al.] // Respir. Med. – 2012. – Vol. 106 (4). – P. 515–536.

357. Cavailles, A. Comorbidities of COPD / A.Cavailles, G.Brinchault-Rabin, A.Dixmier [et al.] // Eur. Respir. Rev. – 2013. – Vol. 22. – № 130. – P. 454–475.

358. Celli, B.R. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper / B.R.Celli, W.MacNee, AG Agusti [et al.] // Eur. Respir. J. – 2004. – 23. – P. 932–946.

359. Celli, B.R. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease / B.R.Celli, C.G.Cote, J.M.Marin // N. Engl. J. Med. – 2004. – 350(10). – P. 1005–1012.

360. Ceylan Ayada, Ü.T. Angiotensinogen gene M235T and angiotensin II-type 1 receptor gene A/C1166 polymorphisms in chronic obstructive pulmonary disease / Ü.T.Ceylan Ayada, O.Genç, S.Şahin [et al.] // International journal of clinical and experimental medicine. – 2015. – Vol. 8. – №. 3. – P. 4521.

361. Chaouat, A. Role for interleukin-6 in COPD-related pulmonary hypertension / A.Chaouat, L.Savale, C.Chouaid [et al.] // Chest. – 2009. – 136(3). – P. 678–687.

362. Chapman, K. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease / K.Chapman, D.Mannino, J.Soriano [et al.] // Eur. Respir. J. – 2006. – Vol. 27. – P. 188–207.

363. Charlson, M.E. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation / M.E.Charlson, Pompei P., Ales K.L. [et al.] // J Chron. Dis. – 1987. – 40. – P. 373–383.

364. Chen, Y.C. Association of Tumor Necrosis Factor-alpha-863C/A Gene Polymorphism with Chronic Obstructive Pulmonary Disease / Y.C.Chen, S.F.Liu, C.H.Chin [et al.] // Lung. – 2010. –188(4). – P. 339–347.

365. COPD and comorbidity / Editor T. Welte // European respiratory monograph. – 2013. – №59. – 228 p.

366. Corhay, J.L. The UPLIFT study (Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium) / J.L.Corhay, R.Louis // Rev. Med. Liege. – 2009. – Vol. 64 (1). – P. 52–59.

367. Crisafulli, E. Role of comorbidities in a cohort of patients with COPD undergoing pulmonary rehabilitation / E.Crisafulli, S.Costi, F.Luppi [et al.] // Thorax. – 2008. – № 63. – P. 487–492.

368. CГirdoba-LanГєs, E. Association of IL-6 gene polymorphisms and COPD in a Spanish population / E.CГirdoba-LanГєs, J.P.de-Torres, C.LГipez-Aguilar [et al.] // Respir Med. – 2008. – 102(12). – P. 1805–1811.

369. Daga, M.K. Role Of Genetic Susceptibility Of Genes Coding For Inflammatory Markers In Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Case Control Study From India / M.K.Daga G.Mawari, S.A.Husain [et al.] //Am. J Respir. Crit. Care Med. – 2013. – Vol. 187. – P. A4730.

370. Dahl, M. Superoxide dismutase 3 polymorphism associated with reduced lung function in two large populations / M.Dahl, R.P.Bowler, K.Juul [et al.] // Am. J Resp. Crit. Care Med. – 2008. – 178(9). – P. 906–912.

371. de Lucas-Ramos, P. Cardiovascular risk factors in chronic obstructive pulmonary disease: results of the ARCE study / P.de Lucas-Ramos, J.L.Isquierdo-Alonso, J.M.Rodriguez-Gonzalez Moro [et al.] // Archivos de Bronconeumología. – 2008. – Vol. 44. – № 5. – P.233–238.

372. Decramer, M. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities / M.Decramer, W.Janssens //The Lancet Respiratory Medicine. – 2013. – Vol. 1. – №. 1. – P. 73–83.

373. Di Pietro, M. Chlamydia pneumoniae and oxidative stress in cardiovascular disease: state of the art and prevention strategies / M.Di Pietro, S.Filardo, F.De Santis [et al.] // International journal of molecular sciences. – 2014. – Vol. 16. – №. 1. – P. 724–735.

374. Diederen, B.M. The role of atypical respiratory pathogens in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease / B.M.Diederen, P.D.van der Valk, J.A.Kluytmans [et al.] // Eur. Respir. J. – 2007. – № 30. – P. 240–244.

375. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease: a literature review / C.E. Rycroft [et al.] // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. – 2012. – Vol. 7. – P. 457–494.

376. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28. – P. 2375–2414.

377. Fabbri, L.M. Chronic disease in the elderly: back to the future of internal medicine / L.M.Fabbri, R.Ferrari // Breathe. – 2006. – 3(1). – P. 40–49.

378. Fabbri, LM. Complex chronic comorbidities of COPD / L.M.Fabbri, F.Luppi, B.Beghe, K.F.Rabe // Eur. Respir. J. – 2008. – 31. – P. 204–212.

379. Feary, J.R. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care / J.R.Feary, L.C.Rodrigues, C.J. Smith [et al.] // Thorax. – 2010. – Vol. 65. – P. 956–962.

380. Finkelstein, J. Chronic obstructive pulmonary disease as an independent risk factor for cardiovascular morbidity / J.Finkelstein, E.Cha, S.M.Scharf // International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. – 2009. – Vol.4. – № 3. – P. 337–349.

381. Fortin, M Multimorbidity in medical literature: Is it commonly researched? / M.Fortin, L.Lapointe, C.Hudon, A.Vanasse // Can. Fam. Physician. – 2005. – № 51. P. 244–245.

382. Franceschi, F. Helicobacter pylori infection and ischemic heart disease: an overview of the general literature / F. Franceschi, D. Leo, L. Fini [et al.] // Dig. Liver Dis. – 2005. – Vol. 37. – N 5. – P. 301–308.

383. Gan, W.Q. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systemic review and a meta – analysis / W.Q.Gan, S.F.Man, A.Senthilselvan [et al.] // Thorax 2004. – 59. – P. 574–580.

384. Gandhi, G. Oxidative DNA Damage, Oxidative Stress and Genetic Susceptibility-Prognostic Scores in ‘Missing’COPD Cases / G.Gandhi, G.Kaur //Int. J Hum. Genet. – 2015. – Vol. 15. – № 3. – P. 97–119.

385. Gingo, M.R. Tumor necrosis factor gene polymorphisms are associated with COPD / M.R.Gingo, L.J.Silveira, Y.E.Miller [et al.] // Eur. Respir. J. – 2008. – 31(5). – P. 1005–1012.

386. Giordano, F.J. Oxygen, oxidative stress, hypoxia, and heart failure /F.J.Giordano // J Clin. Invest. – 2005. – № 115. – P. 500–508.

387. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2013. Available from: www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_ Report_ 2013_ Feb20.pdf.

388. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. – Update 2014. – 84 p.

389. Grayston, J.T. Infection with Chlamydia pneumoniae as a cause of coronary heart disease: the hypothesis is still untested / J.T.Grayston, R.J.Belland, G.I.Byrne // Pathogens and disease. – 2015. – Vol. 73. – № 1. – P. 1–9.

390. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography / L. G. Rudski, C. W. W. Lai, J. Afilalo [et al.] // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2010. – Vol. 23. – P. 685.

391. Hackett, T.L. Dynamics of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine release during acute inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: an ex vivo study / T.L.Hackett, R.Holloway, S.T.Holgate, J.A.Warner // Respir Res. – 2008. – Vol. 29. – № 9. – P. 47.

392. Han, M.K. COPD phenotypes: The future of COPD. / M.K.Han, A.Agusti, P.M.Calverley [et al.] // Am. J Respir. Crit. Care Med. – 2010. – 182. – P. 598–604.

393. He, Z. Local inflammation occurs before systemic inflammation in patients with COPD / Z.He, Y.Chen, G.Wu, S.Cai // Respirology. – 2010. – № 15. – P. 478–484.

394. Hegab, A.E. Polymorphisms of TNFalpha, IL1beta, and IL1RN genes in chronic obstructive pulmonary disease / A.E.Hegab, T.Sakamoto, W.Saitoh [et al.] // Biochem Biophys Res. Commun. – 2005. – 329(4). – P. 1246–1252.

395. Henson, P.M. Cell Death, Remodeling, and Repair in Chronic Obstructive Pulmonary Disease? / P.M.Henson, R.W.Vandivier, I.S.Douglas // Proceedings of the ATS. – 2006. – Vol. 3(8). – P. 713–717.

396. Hsieh, M.H. Lack of associations between several polymorphisms in cytokine genes and the risk of chronic obstructive pulmonary diseases in Taiwan / M.H.Hsieh, I.W.Chong, J.J.Hwang [et al.] // Kaohsiung J Med. Sci. – 2008. – 24(3). – P. 126–137.

397. Hu, G. Meta- and pooled analyses of the effect of glutathione S-transferase M1 and T1 deficiency on chronic obstructive pulmonary disease / G.Hu, W.Yao, Y.Zhou [et al.] // Int. J Tuberc. Lung Dis. – 2008. – 12(12). – P. 1474–1481.

398. Hu, G.P. Association of tumor necrosis factor alpha 308 G/A gene promoter polymorphism with the presence of chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis / G.P.Hu, G.Y.Peng, J.X.Hu, P.X.Ran // Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. – 2007. – 30(8). – P.588–594.

399. Huiart, L. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD / L.Huiart, P. Ernst, S Suissa. // Chest. – 2005. – 128. – P. 2640–2646.

400. Hurd, S.S.COPD: good lung health is the key. Comment / S.S.Hurd, C.Lenfant // Lancet. – 2005. – 366. – P. 1832–1834.

401. Ito, K. COPD as a disease of accelerated lung aging / K.Ito, P.J.Barnes // Chest. – 2009. – Vol. 135. – № 1. – P. 173–180.

402. Jensen, H.H. Potential misclassification of causes of death from COPD/ H.H.Jensen, N.S.Godtfredsen, P.Lange, J.Vestbo //Eur. Respir. J. – 2006. – 28(4). – P. 781–785.

403. Joppa, P. Systemic inflammation in patients with COPD and pulmonary hypertension / P.Joppa, D.Petrasova, B.Stancak, R.Tkacova // Chest. – 2006. – Vol. 130. – P. 326–333.

404. Joshi, R. Chlamydophila pneumoniae infection and cardiovascular disease / R.Joshi, B.Khandelwal, D.Joshi [et al.] // North American journal of medical sciences. – 2013. – Vol. 5. – № 3. – P. 169.

405. Juul, K. Genetically increased antioxidative protection and decreased chronic obstructive pulmonary disease / K.Juul, A.Tybjaerg-Hansen, S.Marklund [et al.] // Am. J Respir. Crit. Care Med. – 2006. – 173(8). – P. 858–864.

406. Kang, H. The relationship between chronic atrial fibrillation and reduced pulmonary function in cases of preserved left ventricular systolic function / H.Kang, B.S.Bae, J.H.Kim [et al.] // Korean Circ J. – 2009. – № 39. – P. 372–377.

407. Kirkham, P.A. Oxidative stress in COPD / P.A.Kirkham, P.J.Barnes // Chest Journal. – 2013. – Vol. 144. – №. 1. – P. 266–273.

408. Lakhdar, R. Relationship between glutathione S-transferase P1 polymorphisms and chronic obstructive pulmonary disease in a Tunisian population / R.Lakhdar, S.Denden, J.Knani [et al.] // Genet. Mol. Res. – 2010. – 9(2). – P. 897–907.

409. Lamprecht, B. COPD in never smokers: results from the population based burden of obstructive lung disease study. /B.Lamprecht, M.A.McBurnie, W.M.Vollmer [et al.] // Chest. – 2011. – № 139. – P. 752–763.

410. Lee, J.M. Polymorphisms in interleukin-1B and its receptor antagonist genes and the risk of chronic obstructive pulmonary disease in a Korean population: a case-control study / J.M.Lee, Y.R.Kang, S.H.Park [et al.] // Respir. Med. – 2008. – 102(9). – P. 1311–1320.

411. Lee, Y.M. Chronic obstructive pulmonary disease: respiratory review of 2014 /Y.M.Lee // Tuberc. Respir. Dis (Seoul). – 2014. – 77(4). – P. 155–160.

412. Lee, J. Elevated ACE activity is not associated with asthma, COPD, and COPD co-morbidity / J.Lee, B.G.Nordestgaard, M.Dahl // Respir. Med. – 2009. – Vol. 103. – P. 1286–1290.

413. Li, W. Angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism is associated with COPD risk in Asian population: evidence from a meta-analysis / W.Li, F.Lan, F.Yan [et al.] // COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. – 2013. – Vol. 10. – № 1. – P. 35–39.

414. Lin, J.L. Current perspectives of oxidative stress and its measurement in chronic obstructive pulmonary disease / J.L.Lin, P.S.Thomas // COPD. – 2010. – Vol.7. – №4. – P. 291–306.

415. Maclay, J.D. Cardiovascular disease in COPD: mechanisms / J.D.Maclay, W.MacNee //Chest Journal. – 2013. – Vol. 143. – № 3. – P. 798–807.

416. Maclay, J.D. Cardiovascular risk in chronic obstructive pulmonary disease / J.D.Maclay, D.A.McAllister, W.MacNee // Respirology. – 2007. – Vol. 12. – P. 634–641.

417. MacNee, W. Cardiovascular injury and repair in chronic obstructive pulmonary disease / W.MacNee, J.Maclay, D. McAllister // Proc. Am. Thorac. Soc. – 2008. – Vol. 5. – P. 824–833.

418. MacNee, W. New Paradigms in the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease / W.MacNee, R.M.Tuder // Proc. Am. Thorac Soc. – 2009. – Vol. 6. – P. 527–531.

419. Mak, J.C. Polymorphisms and functional activity in superoxide dismutase and catalase genes in smokers with COPD/ J.C.Mak, S.P.Ho, W.C.Yu [et al.] // Eur. Respir. J. – 2007. – 30. – P. 684–690.

420. Mannino, D.M. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. / D.M.Mannino, D.Thorn, A.Swensen [et al.] // Eur. Respir. J. – 2008. – 32 (4). – P. 962–969.

421. Mannino, D.M. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends / D.M.Mannino, A.S.Buist // Lancet. – 2007. – 370(9589). – P. 765–773.

422. McGarvey, L.P. TORCH Clinical Endpoint Committee (2007) Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee. / L.P.McGarvey, M.John, J.A. Anderson [et al.] // Thorax. – 2007. – 62(5). – P. 411–415.

423. Mei, J.J. Association between interleukin-1B polymorphisms and chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis / J.J.Mei, Y.Liang, N.Shen [et al.] // Zhonghua yi xue za zhi. – 2013. – Vol. 93. – № 12. – P. 910–915.

424. Miranda-Malpica, E. The interleukin 1B-511 polymorphism is associated with the risk of developing restenosis after coronary stenting in Mexican patients / E.Miranda-Malpica, M.A.MartГnez-Rios, J.M.Fragoso // Hum Immunol. – 2008. – № 69(2). – P.116–121.

425. Özdoğan, N. Is TNF-α gene polymorphism related to pulmonary functions and prognosis as determined by FEV 1, BMI, COPD exacerbation and hospitalization in patients with smoking-related COPD in a Turkish population? / Özdoğan N., N.Tutar, R.Demir [et al.] // Revista portuguesa de pneumologia. – 2014. – Vol. 20. – № 6. – P. 305–310.

426. Papatheodorou, A. Development of a novel microarray methodology for the study of SNPs in the promoter region of the TNF-alpha gene: their association with obstructive pulmonary disease in Greek patients / A.Papatheodorou, P.Latsi, C.Vrettou [et al.] // Clin. Biochem. – 2007. – 40(12). – P. 843–850.

427. Patil, S.P. In-hospital mortality following acute exacerbations of COPD / S.P.Patil, J.A.Krishnan, N.Lechtzin [et al.] // Arch. Intern. Med. – 2003. – № 163. – P. 1180–1186.

428. Perera, P.N. Acute exacerbations of COPD in the United States: inpatient burden and predictors of costs and mortality. / P.N.Perera, E.P.Armstrong, D.L.Sherrill, G.H. Skrepnek // COPD. – 2012. – 9 (2). – P. 131–141.

429. Rabe, K.F. Effect of ADRB2 polymorphisms on the efficacy of salmeterol and tiotropium in preventing COPD exacerbations: a prespecified substudy of the POET-COPD trial / K.F.Rabe, L.M.Fabbri, E.Israel [et al.] // The Lancet Respiratory Medicine. – 2014. – Vol. 2. – № 1. – P. 44–53.

430. Rabinovich, R.A. Chronic obstructive pulmonary disease and its comorbidities / R.A.Rabinovich, W.MacNee // Br J Hosp Med (Lond). – 2011. – Vol. 72(3). – P. 137–145.

431. Rahman, I. Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD / I.Rahman, I.M.Adcock // Eur. Respir. J. – 2006. – Vol. 28. – № 1. – P. 219–242.

432. Rios, D.L. Interleukin-1 beta and interleukin-6 gene polymorphism associations with angiographically assessed coronary artery disease in Brazilians / D.L.Rios, C.C.Cerqueira, R.Bonfim-Silva [et al.] // Cytokine. – 2010. – 50(3). – P. 292–296.

433. Rubinsztajn R, Chazan R. Mortality and comorbidity in hospitalized chronic obstructive pulmonary disease patients / R.Rubinsztajn, R. // Chazan. Pneumonol. Alergol. Pol. – 2011. – 79(5). P. 343–346.

434. Rutten, F.H. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: an ignored combination? / F.H. Rutten., M.J Cramer., J.W Lammers [et al.] //Eur. J. Heart Fail. – 2006. – 8(7). – P. 706–711.

435. Rutten, F.H. Recognizing heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease in primary care: cross-sectional diagnostic study. / F.H.Rutten, K.G.Moons, M.J.Cramer [et al.] // Br. Med. J. – 2005. – P. 331–379.

436. Schiller, N.B. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography // N.B.Schiller, P.M.Shan, M.Crawford [et al.] // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 1989. – Vol. 2. – P. 356–368.

437. Schneider, C. Chronic obstructive pulmonary disease and the risk of cardiovascular diseases / C. Schneider., U. Bothner, S.S Jick [et al.] // Eur. J. Epidemiol. – 2010. – Vol. 25. – №4. – P. 253–260.

438. Shor, A. Chlamydia atherosclerosis lesion: discovery, diagnosis and treatment / A. Shor.- London.: Springer. – Verlag London Limited, 2007. – 170 p.

439. Shukla, R.K. Association of cytokine gene polymorphisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease / R.K.Shukla, S.Kant, S.Bhattacharya, B.Mittal // Oman Med. J. – 2012. – Vol. 27. – № 4. – P. 285–290.

440. Sidney, S. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program / S.Sidney, M.Sorel, C.P.Jr. Quesenberry [et al.] // Chest. – 2005. – 128. – P. 2068–2075.

441. Simsek, S. The insertion/deletion polymorphism in the ACE gene and chronic obstructive pulmonary disease / S.Simsek, S.Tekes, D.Oral [et al.] // Genet Mol Res. – 2013. – Vol. 12. – №. 2. – P. 1392–1398.

442. Sin, D.D. Biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease / D.D.Sin, J.Vestbo // Proc. Am. Thorac. Soc. – 2009. – № 6. – P.543–545.

443. Sin, D.D. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular diseases: a “vulnerable” relationship / D.D.Sin, W.MacNee // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2013. – Vol. 187 (1). – P. 2–4.

444. Sin, D.D. Mortality in COPD: role of comorbidities / D.D.Sin, N.R.Anthonisen, J.B.Soriano, A.G.Agusti // Eur. Respir. J. – 2006. – 28. – P. 1245–1257.

445. Sze, M.A. Bacterial microbiome of lungs in COPD. / M.A.Sze, J.C.Hogg, D.D.Sin // Int. J Chron Obstruct Pulmon Dis. – 2014. – № 9. – P. 229–238.

446. Tanaka, G. Tumor necrosis factor and lymphotoxin A polymorphisms and lung function in smokers / G.Tanaka, A.J.Sandford, K.Burkett [et al.] // Eur Respir J. – 2007. – 29(1). – P. 34–41.

447. Tashkin, D.P. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease / D.P.Tashkin, B.Celli, S.Sen [et al.] // N Engl J Med. – 2008. – № 359. – P. 1543–1554.

448. Thomsen, M. Inflammatory Biomarkers and Comorbidites in Chronic Obstructive Pulmonary Disease /M. Thomsen, M. Dahl, P. Lange [et al.] //Am. J. Respir. Crite. Care Med. – 2012. – Vol. 186. – №10. – P.982–988.

449. Tkacova, R. Angiotensin-converting enzyme genotype and C-reactive protein in patients with COPD / R. Tkacova, P. Joppa // Eur. Respir.J. – 2007. – Vol. 29. – № 4. – P. 816–817.

450. Tkacova, R. Systemic Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: May Adipose Tissue Play a Role? Review of the Literature and Future Perspectives / R.Tkacova // Mediators Inflamm. – 2010. – Vol. 5. – P.859–889.

451. Ulasli, S.S. Associations between endothelial nitric oxide synthase A/B, angiotensin converting enzyme I/D and serotonin transporter L/S gene polymorphisms with pulmonary hypertension in COPD patients / S.S.Ulasli, F.O.Eyuboglu, H.Verdi [et al.] // Molecular biology reports. – 2013. – Vol. 40. – № 10. – P. 5625–5633.

452. Van Eeden, S. The relationship between lung inflammation and cardiovascular disease / S.Van Eeden, J.Leipsic, S.F.Man, D.D.Sin // Am. J Respir. Crit. Care Med. – 2012. – 186. – P. 11–16.

453. Van Suylen, R.J. The DD genotype of the angiotensin converting enzyme gene is negatively associated with right ventricular hypertrophy in male patients with chronic obstructive pulmonary disease / R.J.van Suylen, E.F.Wouters, H.J.Pennings [et al.] //Am. J Respir. Crit. Care Med. – 1999. –159. – P.1791–1795.

454. Vibhuti, A. CYP1A1, CYP1A2 and CYBA gene polymorphisms associated with oxidative stress in COPD / A.Vibhuti, E.Arif, A.Mishra [et al.] // Clin. Chim. Acta. – 2010. – 411(7–8). – P. 474–480.

455. Wang, Z.L. Evolving role of systemic inflammation in comorbidities of chronic obstructive pulmonary disease / Z.L.Wang // Chin. Med. J. – 2010. – Vol. 123. – № 23. – P. 3467–3478.

456. Watson, C. Role of Chlamydia pneumoniae in atherosclerosis / C. Watson, N.J.Alp // Clinical Science. – 2008. – Vol. 114. – P. 509–531.

457. Wouters, E.F. Local and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease / E.F. Wouters // Proc. Am. Thorac. Soc. – 2005. – № 2. – P. 26–33.

458. Wouters, E.F.M. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. The role of exacerbations / E.F.M.Wouters, H.G.Karin, A.D.Mieke [et al.] // Proc. Am. Thorac. Soc. – 2007. – № 4. – P. 626–634.

459. Xie, Z.K. Association between the IL1B, IL1RN polymorphisms and COPD risk: A meta-analysis / Z.K.Xie, Q.P.Huang, J.Huang [et al.] // Scientific reports. – 2014. – Vol. 4.

460. Xie, X.M. Interleukin-6 gene-174G> C polymorphism and chronic obstructive pulmonary disease risk: a meta-analysis / X.M.Xie, R.Ke, Y.H.Zhang [et al.] // Genetics and molecular research: GMR. – 2014. – Vol. 14. – №. 3. – P. 8516–8525.

461. Yan, F. Association between polymorphism of glutathione S-transferase P1 and chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis / F.Yan, C.Chen, J.Jing [et al.] // Respir Med. – 2010. – 104(4). – P. 473–480.

462. Yanbaeva, D.G. Systemic inflammation in COPD: is genetic susceptibility a key factor? / D.G.Yanbaeva, M.A.Dentener, E.C.Creutzberg, E.F.Wouters // COPD. – 2006. – № 3(1). – P. 51–61.

463. Young, R.P. Functional variants of antioxidant genes in smokers with COPD and in those with normal lung function / R.P.Young, R.Hopkins, P.N.Black [et al.] // Thorax. – 2006. – № 61(5). – P. 394–399.

464. Zhan, P. TNF-308 gene polymorphism is associated with COPD risk among Asians: meta-analysis of data for 6,118 subjects / P.Zhan, J.Wang, S.Z.Wei [et al.] // Mol. Biol. Rep. – 2010. – № 38. – P. 219–227.

465. Zhang, X. Association between angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms and exercise performance in patients with COPD / X.Zhang, C.Wang, H.Dai [et al.] // Respirology. – 2008. – № 13(5). – P. 683–688.