

*На правах рукописи*

**СМИРНОВА Елизавета Николаевна**

**ОСОБЕННОСТИ КОМОРБИДНОГО ТЕЧЕНИЯ  
ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ  
И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

14.01.25 – Пульмонология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2017

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Тверской государственной медицинской академии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, доцент **Смирнова Людмила Евгеньевна**

**Официальные оппоненты:**

**Синопальников Александр Игоревич** – заведующий кафедрой пульмонологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор.

**Задонченко Владимир Семёнович** – профессор кафедры поликлинической терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор.

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России».

Защита состоится «13» июня 2017 года в 13.00 часов на заседании диссертационного совета Д 001.052.01 при ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» по адресу: 107564, г. Москва, Яузская аллея, д.2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» (107564, Москва, Яузская аллея, д.2; <http://www.critub.ru>).

Автореферат разослан « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2017 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

**Юхименко Наталья Валентиновна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы

В последние десятилетия современная медицина столкнулась с новой проблемой, имеющей не только медицинскую, но и социально-экономическую значимость – пандемией хронических болезней, таких как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и артериальная гипертензия (АГ), которые все более утрачивают свой моноэтиологический характер, приобретая статус коморбидности (Белялов Ф. И., 2010; Лазебник Л. Б. 2015; Трошина А. А. 2015; Cavaille's A. et al., 2013). Отражением этого явилось то, что в международных рекомендациях по диагностике, лечению и профилактике ХОБЛ последних пересмотров большое внимание уделяется вкладу сопутствующих заболеваний, особенно коморбидных к ХОБЛ (GOLD 2014, 2016). Коморбидными патологиями чаще всего являются сердечно-сосудистые заболевания, среди которых лидирующую позицию занимает АГ (Кароли Н. А., 2011; Ли В. В., 2013).

Коморбидное течение ХОБЛ и АГ вызывает особый интерес, так как, во-первых, число этих больных неуклонно возрастает (Синопальников А. И., 2014; Афанасьева Е. А., 2015; Авдеев С. Н., 2016; Nobili A., 2011), составляя в среднем 34,3 % среди больных с респираторными симптомами (Задонченко В. С., 2014), а, во-вторых, такое сочетание значительно увеличивает риск развития сердечно-сосудистых осложнений, ухудшает качество жизни, отрицательно влияет на прогноз и смертность (Леонова Е. И. и др., 2016; Vanfleteren L. E., 2013). Тем не менее, на сегодняшний день большинство исследований имеет преимущественно моноэтиологическую направленность, ориентированную только на отдельные аспекты проблемы.

Комплексному изучению коморбидного течения ХОБЛ и АГ посвящены лишь единичные работы (Шмелев Е. И., 2011; Овчаренко С. И., 2015). Не изучены многие частные вопросы, касающиеся клинко-функциональных особенностей, иммунных нарушений, психовегетативных соотношений при ХОБЛ с АГ, что не позволяет в полной мере комплексно оценить эту коморбидную патологию, индивидуализировать прогноз и эффективно проводить лечебно-профилактические мероприятия.

## **Степень разработанности проблемы**

Многие вопросы патогенеза, диагностики и лечения коморбидного течения ХОБЛ и АГ остаются дискуссионными, а имеющиеся литературные данные достаточно противоречивыми (Авдеев С. Н., 2014; Чучалин А. Г., 2014; Визель А. А., 2015; Cavaille's A. et al., 2013). Это связано с относительно новым взглядом на понятие системности обоих заболеваний, общностью факторов риска их развития и сложностью патогенеза. Не разработаны аспекты коморбидного течения ХОБЛ с АГ в зависимости от степени АГ и риска развития сердечно-сосудистых осложнений, отмечается недостаточность данных об изменениях иммунитета, психической сферы и вегетативной регуляции, наблюдается неопределенность прогноза при таком сочетании (Лещенко И. В. и др., 2012; Кытикова А. А., 2014).

## **Цель исследования**

На основе комплексной оценки клинико-функциональных, иммунологических и психовегетативных показателей изучить особенности коморбидного течения ХОБЛ и АГ.

## **Задачи исследования**

1. Изучить клинико-функциональные показатели при ХОБЛ с АГ с учетом степени АГ и риска развития сердечно-сосудистых осложнений.
2. Исследовать параметры системы иммунитета и их взаимосвязь с наличием и выраженностью АГ при ХОБЛ.
3. Выяснить характер психологических нарушений у больных ХОБЛ с АГ соответственно степени АГ и риску развития сердечно-сосудистых осложнений.
4. Оценить изменения вегетативной регуляции, длительности интервала QT и его дисперсии при коморбидном течении ХОБЛ и АГ.
5. Провести корреляционный анализ системных нарушений у больных ХОБЛ с АГ.

## **Научная новизна диссертационной работы**

Научная новизна работы состоит в дифференциации представлений о коморбидном течении ХОБЛ с АГ на основе изучения системных нарушений (иммунологических, психологических, вегетативных), в результате чего выявлены сложные изменения адаптивной регуляции организма.

В настоящей работе впервые:

- показано, что клинико-функциональные изменения у больных ХОБЛ нарастают и видоизменяются при ее сочетании с АГ, соответственно степени АГ и риску развития сердечно-сосудистых осложнений;
- проведена стратификация риска иммунных нарушений при ХОБЛ с АГ, а также доказано ухудшение иммунологических параметров у больных ХОБЛ на фоне АГ и при увеличении ее степени от I к III;
- изучено психологическое состояние и качество жизни больных ХОБЛ с АГ соответственно степени АГ и риску развития сердечно-сосудистых осложнений, с увеличением которых установлено нарастание аффективных расстройств и ухудшение качества жизни больных;
- уточнены механизмы изменения вегетативной регуляции при коморбидном течении ХОБЛ и АГ от постепенного ослабления парасимпатических к усилению симпатических влияний, нарастающих по мере увеличения степени АГ;
- проведенный корреляционный анализ выявленных изменений у больных ХОБЛ с АГ позволил уточнить отличительные особенности их коморбидного течения.

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

Полученные данные расширяют представления об особенностях сочетанного течения ХОБЛ и АГ, отражая значимость выявления у таких больных иммунных и психовегетативных нарушений, снижения качества жизни, изменений со стороны интервала QT, особенно при высоких степенях АГ и риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Результаты проведенного исследования создают предпосылки для улучшения диагностики и повышения эффективности лечения больных с коморбидным течением ХОБЛ и АГ.

Обнаруженные значительные нарушения иммунного гомеостаза, развивающиеся параллельно с инфекционно-воспалительным процессом в бронхах и нарастающие соответственно степени АГ, должны учитываться при ведении пациентов с оценкой у них иммунологических параметров.

Наиболее закономерные изменения психовегетативной сферы при ХОБЛ с АГ, по сравнению с ХОБЛ, которые формируются в виде усиления психической дезадаптации (с наличием аффективных расстройств) и ослабления парасимпатического доминирования

на усиление симпатических влияний, требуют пристального внимания врача и своевременной коррекции, в связи с чем следует рекомендовать психотерапевтическое консультирование для этой категории больных, особенно с АГ III степени. Выявленные изменения электрической систолы (увеличение интервала и дисперсии QT), отражающие гетерогенность миокарда и вегетативный дисбаланс при сочетанном течении ХОБЛ и АГ, должны учитываться и включаться в стандарт электрокардиографического заключения этих больных.

Выявленный параллелизм между прогрессированием АГ и усилением бронхиальной обструкции свидетельствует о важности проведения лечебно-профилактических мероприятий по поводу АГ у этой категории больных не только для снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений, но и для более успешного лечения ХОБЛ.

Внедрение в практическое здравоохранение результатов исследования позволит улучшить лечебно-диагностическую работу учреждений пульмонологического, терапевтического и кардиологического профилей.

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

Диссертационная работа представляет собой научное исследование, в котором решается проблема повышения качества медицинской помощи пациентам с коморбидным течением ХОБЛ и АГ, за счет разработки диагностических и лечебно-профилактических подходов при этом сочетании.

Объектом исследования явились больные ХОБЛ с АГ и без АГ. Предметом исследования послужили клинико-функциональные, иммунологические и психовегетативные показатели больных, в том числе при разных степенях АГ и риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Гипотеза исследования: коморбидное течение ХОБЛ и АГ, по сравнению с ХОБЛ без АГ, предполагает более выраженные системные нарушения (иммунные, психологические, вегетативные) у больных. Структуризация составляющих коморбидного течения ХОБЛ и АГ позволяет дифференцированно изучить механизмы формирования такого сочетания, а также способствует индивидуализированному подходу к ведению этих больных. Для решения поставленных задач были использованы эмпирические методы

(наблюдение, описание, измерение) и универсальные методы научного познания (анализ, синтез, индукция, дедукция).

### **Основные положения диссертации, выносимые на защиту**

1. При сочетании ХОБЛ с АГ последняя, являясь составляющей коморбидного комплекса, ухудшает клинико-функциональные характеристики больных и оказывает более отягощающее влияние на риск развития сердечно-сосудистых осложнений и прогноз летальности, по сравнению с ХОБЛ без АГ.
2. У больных с коморбидным течением ХОБЛ и АГ, по сравнению с ХОБЛ, выявляются более выраженные иммунные нарушения во всех звеньях системы иммунитета. Иммунные нарушения усиливаются с увеличением степени АГ, отражая ухудшение адаптивных возможностей организма по мере ее прогрессирования.
3. При ХОБЛ с АГ у больных выявляются различные нарушения в психической сфере (психосоциальный стресс, ипохондрия, тревога, депрессия) и снижение качества жизни, которые усиливаются с увеличением степени АГ и риска развития сердечно-сосудистых осложнений.
4. У больных ХОБЛ с АГ выявляются нарушения вегетативной регуляции и изменения интервала QT, которые усугубляются и видоизменяются по мере увеличения степени АГ.
5. При коморбидном течении ХОБЛ и АГ формируются сложные и разнородные связи между показателями иммунитета, психической сферы и вегетативной регуляцией, создавая определенную структуру системных взаимоотношений.

### **Степень достоверности полученных результатов и апробация диссертационной работы**

Достоверность полученных результатов обеспечивается глубоким анализом научной литературы по теме диссертации, достаточным объёмом проведенных исследований, использованием методик, адекватных поставленным задачам с применением современных методов статистического анализа. Научные выводы обоснованы. Достоверность первичных материалов подтверждена их экспертной оценкой и не вызывает сомнений. Апробация диссертационной работы проведена на расширенном заседании кафедр внутренних болезней и общей врачебной практики

(семейной медицины) ФДПО, интернатуры и ординатуры Тверского ГМУ (протокол № 7 от 20 июня 2016 г). Материалы диссертации доложены на научно-практической конференции «Феномен безопасности: фантомы, модели, стратегии» 16 апреля 2013 г., Тверь; на научно-практической конференции «Молодежь и медицинская наука» 20 ноября 2013 г., Тверь; на научно-практической конференции с международным участием «Профилактика 2015», 11 июня 2015 г., Москва.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Содержание диссертации соответствует специальности 14.01.25 – «Пульмонология» (Медицинские науки) и области исследования: п. 1, п. 2., п. 5.

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

Материалы диссертации используются в проведении практических занятий и лекций на кафедре внутренних болезней ФГБОУ ВО Тверского ГМУ Минздрава России. Результаты исследования внедрены в практику работы поликлиники № 1 ГБУЗ «ГКБ № 6», поликлиники № 1 и дневного стационара ГБУЗ «КБСМП» города Твери.

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 9 научных работ, в том числе 3 статьи в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК.

### **Объем и структура работы**

Диссертация изложена на 143 страницах и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследований, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 27 таблицами и 4 рисунками. Библиография содержит 257 источников, в том числе 170 отечественных и 87 зарубежных авторов.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы исследования**

Настоящее исследование явилось аналитическим (обсервационным) одномоментным. Оно одобрено Этическим комитетом Тверского ГМУ и проводилось на базе пульмонологического отделения и поликлиники № 1 ГБУЗ «ГКБ № 6» г. Твери (главный врач – М. В. Жукова) в период с 2011 по 2015 гг. Все



пациенты давали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

*Критерии включения в исследование:* 2 (среднетяжелая) и 3 (тяжелая) степени тяжести ХОБЛ (по значениям постбронходилатационной величины объема форсированного выдоха за первую секунду – ОФВ<sub>1</sub> и согласно GOLD, 2011) в стадии стабильного течения с наличием АГ или без АГ.

*Критерии исключения из исследования:* 1 (легкая) и 4 (крайне тяжелая) степени ХОБЛ, дыхательная недостаточность III степени, тяжелая легочная гипертензия (среднее давление в легочной артерии  $\geq 55$  мм рт. ст.), декомпенсация хронического легочного сердца, симптоматическая артериальная гипертензия, болезни крови, хроническая сердечная недостаточность II Б–III стадии (III–IV ФК по NYHA), острые заболевания и хронические заболевания в стадии обострения, онкологические заболевания.

Обследовано 130 больных ХОБЛ, из них мужчин – 109 (83,8 %), женщин – 21 (16,2 %), в возрасте от 45 до 79 лет (средний возраст  $63,7 \pm 8,1$ ). Пациенты были разделены на 2 группы наблюдения в зависимости от наличия или отсутствия у них АГ. В 1-ю группу (сравнения) вошли больные ХОБЛ без АГ ( $n=30$ ), во 2-ю (основную) – ХОБЛ с АГ ( $n=100$ ). С учетом степени АГ, определяемой согласно рекомендациям ВНОК (2010), больные 2-й группы распределялись на подгруппы: с АГ I степени – 49, II степени – 31 и III степени – 20. Средние показатели артериального давления в основной группе составили:  $142,8 \pm 2,63 / 87,4 \pm 4,52$  мм рт. ст. при I степени АГ,  $157,3 \pm 3,84 / 95,8 \pm 2,56$  мм рт. ст. – при II и  $189,8 \pm 4,90 / 105,6 \pm 2,44$  мм рт. ст. – при III степени; в группе сравнения –  $133,2 \pm 3,63$  мм рт. ст. Стратификация риска развития сердечно-сосудистых осложнений (РССО) проводилась в обеих группах в соответствии с российскими и международными рекомендациям (ВНОК, 2010; ЕОК/ЕОАГ, 2013; национальное руководство «Кардиология», 2015).

### **Методы исследования**

1. Обследование больных включало опрос и осмотр по традиционной схеме с детализацией жалоб пульмонологического и кардиологического характера, сведений и обследований, необходимых для объективизации симптомов (шкала

mMRC, оценочный тест САТ) и тяжести ХОБЛ (по группам А, В, С, D), а также стратификации РРССО. Вычислялся индекс коморбидности Чарлсона и рассчитывался прогноз летальности больных.

2. Лабораторные параметры по оценке иммунного статуса включали: лейкоцитарную формулу периферической крови; иммунофенотипирование лимфоцитов с определением лимфоцитов, экспрессирующих CD19-, CD3-, CD-4, CD8-антигены; определение уровней иммуноглобулинов классов А, М, G (Ig A, Ig M, Ig G) и НСТ-теста (спонтанного и индуцированного). При анализе лабораторных показателей лейкограмм и иммунограмм использовались уровни их критических значений по А. М. Земскову и величина дисперсии по Б. В. Пинегину.
3. Комплексное исследование психологического состояния пациентов включало следующие методики: шкала психосоциального стресса Л. Ридера, сокращенный многофакторный опросник личности (СМОЛ), госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS), шкала депрессии Гамильтона (HDRS), шкала качества жизни (КНЦ РАМН).
4. Анализ вариабельности сердечного ритма (BCP) проводился по кардиоинтервалограмме (КИГ), зарегистрированной за короткий (5-минутный) период времени. Использовались методы временного и частотного анализа КИГ, математический анализ сердечного ритма по Р. М. Баевскому. Изучались длительность и дисперсия интервала QT по 6 грудным отведениям электрокардиограммы.

#### **Методы статистической обработки результатов**

Статистический анализ данных проводился с помощью пакета программ Statistica 6.0. Все показатели предварительно проверялись на нормальность распределения. При нормальном распределении показателей рассчитывались среднее арифметическое переменной (M) и стандартная ошибка переменной (SD). Были использованы следующие критерии: Стьюдента, Манна–Уитни,  $\chi^2$  с поправкой Йетса, Фишера. Вероятность ошибки устанавливалась на уровне 5%. Корреляционный анализ был проведен с помощью определения рангового

коэффициента корреляции Спирмена ( $r$ ). В исследование включались только сильные связи между признаками (при  $r_s \geq 0,7$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

### Клинико-функциональные особенности коморбидного течения хронической обструктивной болезни легких и артериальной гипертензии

Больные 1-й и 2-й групп были сопоставимы по релевантным признакам: возрасту, полу, индексу массы тела, статусу курения, длительности и тяжести ХОБЛ, по частоте обострений за последний год, тяжести одышки, показателям ОФВ<sub>1</sub>, форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ и степени хронической дыхательной недостаточности (ДН) (таблица 1).

Таблица 1 – Клинико-функциональная характеристика больных в группах и подгруппах наблюдения (M±SD)

Показатель	Группа наблюдения				
	1-я (ХОБЛ) (n=30)	Всего (n=100)	2-я (ХОБЛ с АГ)		
			Степень АГ		
			I (n=49)	II (n=31)	III (n=20)
Средний возраст, годы	63,5±8,71	66,9±9,51	64,9±9,3	66,5±8,7	67,9±9,1
Длительность ХОБЛ, лет	9,3±1,69	11,4±1,60	10,8±1,69	11,7±1,21	12,1±1,92
Длительность АГ, лет	—	13,7±1,91	12,4±1,50	13,6±1,81	14,2±1,44
Частота обострений ХОБЛ за последний год	1,9±0,92	1,9±0,89	1,8±0,83	2,0±1,04	2,1±0,99
mMRC, баллы	3,1±0,53	3,2±0,41	3,1±0,41	3,3±0,49	3,7±0,12*
САТ, баллы	26,2±6,72	27,6±4,82	26,8±6,30	27,9±4,83	29,5±3,62*
ОФВ <sub>1</sub>	50,6±1,10	48,2±1,36	51,4±1,80	49,5±1,39	42,6±1,41*
ФЖЕЛ	78,0±1,11	72,2±1,62	74,2±1,10	72,4±1,82	70,2±1,23
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ	64,7±1,37	63,4±1,56	63,3±1,42	61,4±1,92	60,1±1,76
Тяжесть ХОБЛ, абс. (%)					
2 степень	17 (57)	48 (48)	27 (56)	12 (49)	9 (45)
3 степень	13 (43)	52 (52)	22 (44)	19 (51)	11 (55)
Группа, абс. (%)					
B	5 (16)	19 (19)	14 (28)	5 (16)	0 (0)
C	11 (36)	30 (30)	14 (28)	8 (26)	8 (40)
D	14 (48)	51 (51)	21 (44)	18 (58)	12 (60)
ДН, абс. (%):					
I степень	24 (82)	80 (80)	41 (41)	25 (25)	14 (14)
II степень	6 (18)	20 (20)	8 (8)	6 (6)	6 (6)

*Примечание.* \*—достоверность различия показателей между I и III степенью АГ ( $p < 0,01$ ).

Исследуемые пациенты обеих групп имели черты общие для когорты больных с ХОБЛ: преобладание лиц мужского пола, курящих (стаж курения от 10 до 60 лет), в возрасте  $65,2 \pm 8,1$  лет. По классификации GOLD (2011) все больные относились к группами В, С и D. При этом пациенты группы В (низкий риск обострений, симптомы выражены) встречались реже, а С (высокий риск обострений, симптомы мало выражены) и D (высокий риск обострений, симптомы выражены) – чаще.

От I к III степени АГ усиливалась одышка по шкале mMRC ( $3,1 \pm 0,34$  против  $3,7 \pm 0,12$ ;  $p < 0,05$ ) и ухудшались значения по тесту САТ ( $26,8 \pm 6,30$  против  $29,5 \pm 3,62$ ;  $p < 0,05$ ). Степень бронхиальной обструкции по  $ОФВ_1$  у больных ХОБЛ с АГ III степени была более выраженной, чем при I степени ( $42,6 \pm 1,41$  против  $51,4 \pm 1,80$ ;  $p < 0,05$ ). От I к III степени АГ представленность пациентов группы В уменьшалась (от 28% до 0%), а групп С и D – увеличивалась (от 72% до 100%;  $\chi^2=5,51$ ;  $p < 0,025$ ), отражая нарастание тяжести ХОБЛ с увеличением степени АГ.

Усредненное количество сопутствующих заболеваний при ХОБЛ с АГ ( $4,3 \pm 0,18$ ) оказалось большим, чем при ХОБЛ без АГ ( $3,1 \pm 0,24$ ;  $p < 0,05$ ). Это подтверждалось и индексом коморбидности Чарлсона, который также был выше во 2-й группе, чем в 1-й ( $6,2 \pm 0,09$  против  $5,5 \pm 0,15$ ;  $p < 0,05$ ). Эти показатели нарастали с увеличением степени АГ от I к III:  $3,5 \pm 0,30$  и  $5,2 \pm 0,31$  соответственно ( $p < 0,01$ ) – по количеству сопутствующих заболеваний;  $5,6 \pm 0,17$  и  $6,5 \pm 0,18$  баллов ( $p < 0,05$ ) – по индексу коморбидности. Прогноз летальности (или 10-летняя выживаемость) в группе ХОБЛ с АГ оказался хуже, по сравнению с группой ХОБЛ и составил 21 % и более.

Гемодинамические нарушения, свойственные АГ, могут играть существенную роль и в патогенезе ХОБЛ, что подтверждалось влиянием не только выраженности АГ, но и степени РРССО на течение ХОБЛ. У больных 1-й группы (таблица 2) преобладали очень высокий и средний РРССО (71 %), а 2-й группы – очень высокий и высокий (87 %).

Таблица 2 – Распределение больных ХОБЛ и ХОБЛ с АГ по категориям РРССО, абс. (%)

РРССО	Группа наблюдения				
	1-я (ХОБЛ) (n=30)	2-я (ХОБЛ с АГ)			
		Всего (n=100)	Степень АГ		
			I (n=49)	II (n=31)	III (n=20)
Средний	10 (30)	13 (13)*	13 (25)	—	—
Высокий	8 (29)	26 (26)	14 (29)	12 (37)	—
Очень высокий	12 (41)	61 (61)*	22 (46)	19 (63)	20 (100)**

*Примечание.* \* – достоверность различия показателей между группами ( $\chi^2$ ;  $p < 0,05$ );  
\*\* – между I и III степенью АГ ( $\chi^2$ ;  $p < 0,01$ ).

При ХОБЛ с АГ РРССО чаще достигал максимальных значений, чем при ХОБЛ без АГ (61 % и 41 % соответственно;  $p < 0,05$ ). С увеличением степени АГ от I к III частота очень высокого риска нарастала с 46 % до 100 % ( $p < 0,01$ ).

### **Иммунологические показатели у больных хронической обструктивной болезнью легких и артериальной гипертензией**

Комплексное иммунологическое исследование было проведено у 75 пациентов: 21 из 1-й группы и 54 – из 2-й. Сформированные группы были сопоставимы по релевантным признакам.

По данным лейкограмм уровень лейкоцитов во 2-й группе, по сравнению с 1-й, был достоверно выше ( $9,16 \pm 0,39$  и  $7,58 \pm 0,46 \times 10^9/\text{л}$  соответственно;  $p < 0,02$ ) и отражал гиперфункцию лейкоцитов при ХОБЛ с АГ. Количество эозинофилов в обеих группах снижалось меньше критических значений ( $< 2,2\%$ ), особенно выраженное при ХОБЛ с АГ (от  $1,9 \pm 0,35$  до  $1,4 \pm 0,22\%$ ;  $p < 0,02$ ). С увеличением степени АГ прослеживалось существенное нарастание количества лейкоцитов, которое достигало  $10,12 \pm 1,38 \times 10^9/\text{л}$  при III степени, что достоверно отличалось от показателя при I степени ( $8,41 \pm 0,38 \times 10^9/\text{л}$ ;  $p < 0,02$ ). Напротив, от I к III степени АГ снижались уровни эозинофилов ( $1,7 \pm 0,35$  и  $0,8 \pm 0,33\%$  соответственно;  $p < 0,02$ ) и лимфоцитов ( $29,4 \pm 1,83$  и  $25,6 \pm 3,17\%$ ;  $p < 0,05$ ), что может свидетельствовать об истощении механизмов иммунной защиты при высокой степени АГ.

Изучение субпопуляций Т-лимфоцитов показало, что уровни CD3<sup>+</sup>-, CD4<sup>+</sup>- и CD8<sup>+</sup>-клеток не выходили за пределы критических значений в обеих группах. Однако, в группе ХОБЛ с АГ, по сравнению с группой ХОБЛ, выявлялось уменьшение абсолютного количества CD3<sup>+</sup>-клеток (1,47±0,06 и 1,66±0,11 соответственно;  $p < 0,01$ ) и CD4<sup>+</sup>-клеток (0,82±0,03 и 0,90±0,08;  $p < 0,01$ ). Это отражает более выраженное ослабление клеточного звена иммунитета у больных ХОБЛ с АГ.

Особенностью гуморального звена иммунитета явилось то, что показатели Ig М в обеих группах превышали критические значения ( $> 1,53$  мг/мл) и нарастали с увеличением степени АГ от I (1,47±0,12 мг/мл) к III (2,01±0,18;  $p < 0,01$ ), что может свидетельствовать о перманентной антигенной стимуляции и напряженности гуморального иммунитета у больных.

Показатели спонтанного НСТ-теста (% НСТ-позитивных клеток) превысили референсные значения в обеих группах почти в 2 раза (8,80±0,75 при ХОБЛ и 8,49±0,60 при ХОБЛ с АГ), что указывает на высокую степень активации кислородзависимых механизмов фагоцитоза.

Анализ иммунологических показателей по критериям Б. В. Пинегина позволил выделить различные риски иммунных нарушений (таблица 3), которые демонстрировали их бóльшую вероятность при ХОБЛ с АГ, чем при ХОБЛ, особенно по клеточному звену иммунитета (33 % против 9 % больных с повышенной группой риска;  $p < 0,05$ ). При увеличении степени АГ от I к III риск иммунных нарушений возрастал не только по клеточному, но и гуморальному звену иммунитета, применительно к повышенной группе риска ( $p < 0,05$ ).

Таблица 3 – Риск иммунных нарушений в группах наблюдения на основе иммунологических показателей, абс. (%)

Признак		Группа наблюдения				
		1-я (ХОБЛ) (n=21)	Всего (n=54)	2-я (ХОБЛ с АГ)		
				Степень АГ		
				I (n=26)	II (n=18)	III (n=10)
Клеточное звено иммунитета	риск отсутствует	11 (53)	15 (28)	9 (37)	5 (27)	1 (10)
	первичная группа риска	8 (38)	21 (39)	13 (50)	5 (27)	3 (30)
	повышенная группа риска	2 (9)	18 (33)*	4 (15)	8 (46)	6 (60)**
Гуморальное звено иммунитета	риск отсутствует	12 (58)	24 (45)	13 (51)	7 (38)	2 (20)
	первичная группа риска	7 (33)	19 (35)	10 (38)	7 (38)	4 (40)
	повышенная группа риска	2 (9)	11 (20)	3 (11)	4 (24)	4 (40)**
Фагоцитарное звено иммунитета	риск отсутствует	6 (29)	9 (19)	6 (23)	2 (14)	1 (10)
	первичная группа риска	6 (29)	16 (30)	7 (27)	6 (33)	3 (30)
	повышенная группа риска	9 (42)	29 (51)	13 (50)	10 (53)	6 (60)

*Примечание.* \* – достоверность различия между группами ( $p < 0,05$ );  
\*\* – достоверность различия между I и III степенями АГ ( $p < 0,05$ ).

### Психологические особенности больных хронической обструктивной болезнью легких и артериальной гипертензией

У большинства больных ХОБЛ с АГ выявлялись различные психологические нарушения и снижение качества жизни (КЖ). Интенсивность психосоциального стресса нарастала от 1-й группы ко 2-й и от I степени АГ к III (рисунок 1).

Средний балл психосоциального стресса составил в 1-й группе  $0,9 \pm 0,56$ , во 2-й –  $1,2 \pm 0,69$  баллов ( $p < 0,05$ ), а при I и III степенях АГ –  $1,0 \pm 0,52$  и  $1,5 \pm 0,63$  баллов ( $p < 0,05$ ).

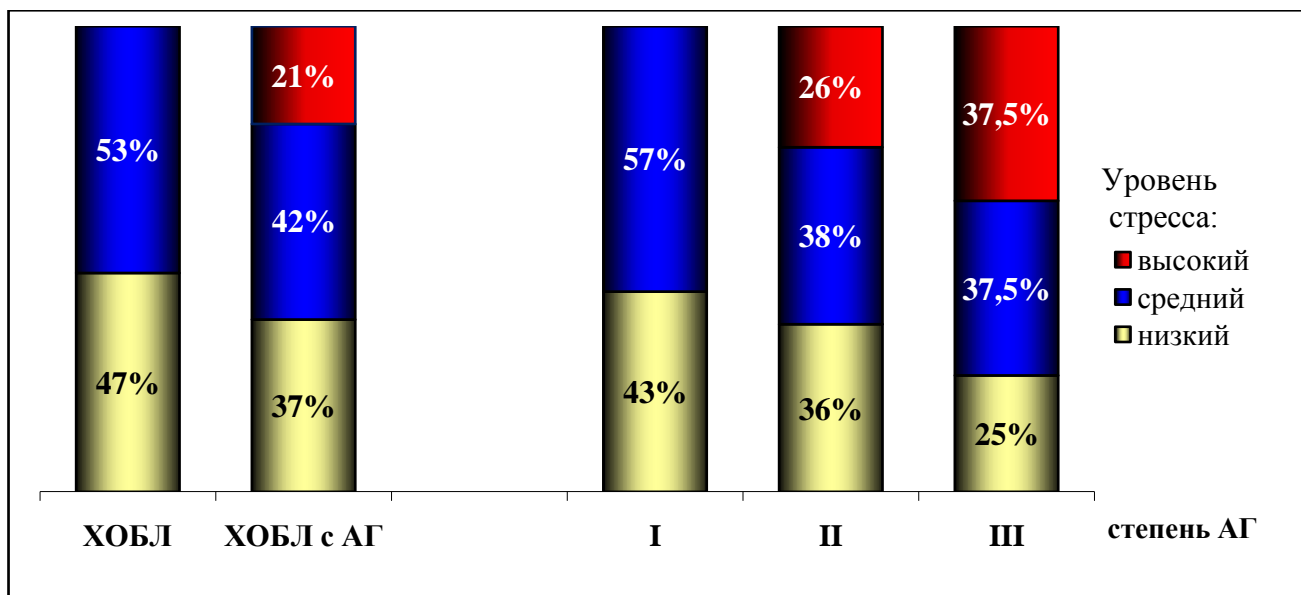


Рисунок 1 – Частота уровней психосоциального стресса у больных ХОБЛ и ХОБЛ с АГ (%)

Усредненные профили СМОЛ в обеих группах характеризовались ипохондрической конфигурацией с повышением по 1 шкале (ипохондри). У больных ХОБЛ с АГ профиль отличался более высоким расположением, чем у больных ХОБЛ. Достоверные различия между группами выявлялись по шкалам невротической триады 1 и 3 ( $p < 0,05$ ), что отражает усиление невротической симптоматики под влиянием АГ (рисунок 2).

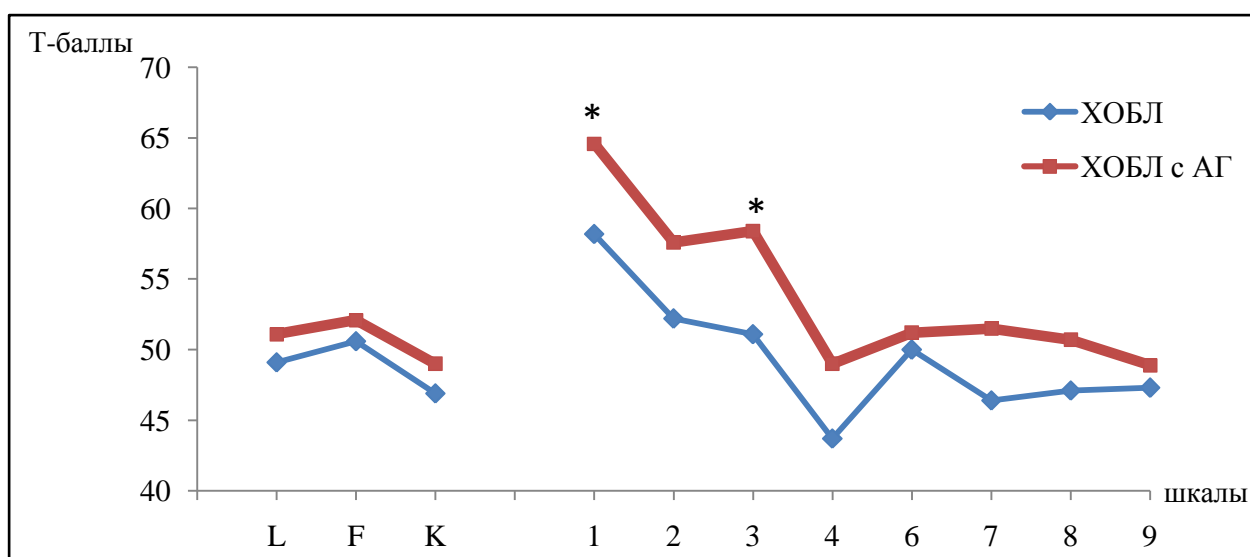


Рисунок 2 – Усредненные профили СМОЛ больных ХОБЛ и ХОБЛ с АГ

Профили СМОЛ располагались тем выше, чем больше была степень АГ (рисунок 3), подтверждая тем самым усугубление психопатологических изменений с



увеличением степени АГ. Достоверные различия определялись между I и III степенями АГ по оценочной шкале F и клиническим шкалам: 1, 3, 6 и 7 ( $p < 0,05-0,02$ ).

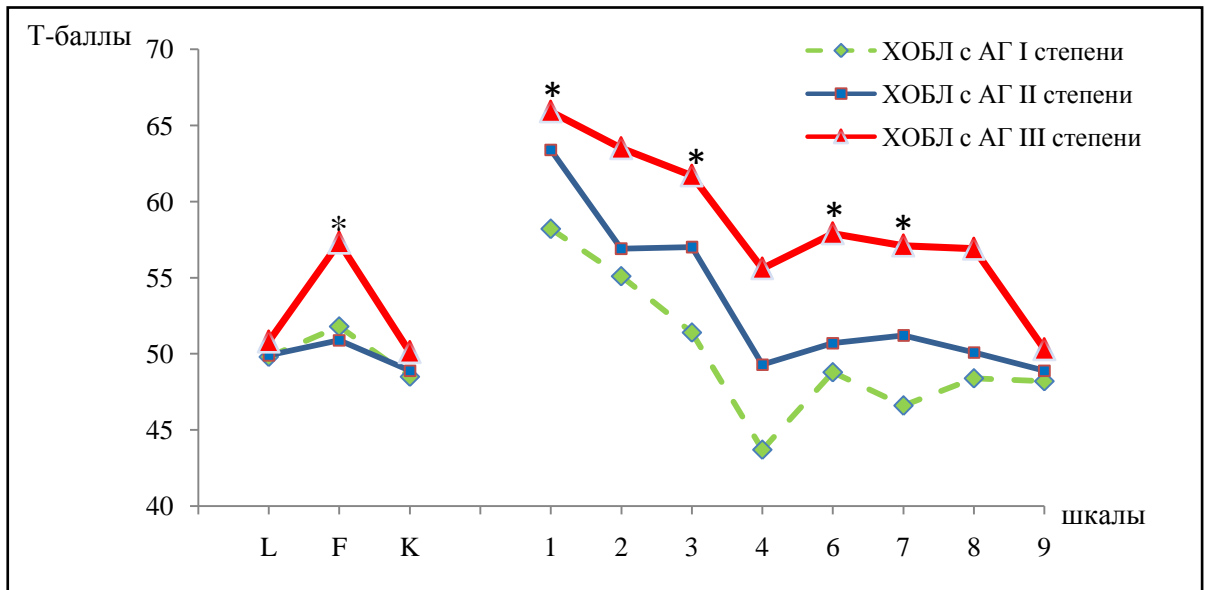


Рисунок 3 – Усредненные профили СМОЛ больных ХОБЛ с АГ в зависимости от степени АГ

Аффективные расстройства по шкале HADS выявлялись у 76 % больных ХОБЛ с АГ и у 46 % – ХОБЛ ( $\chi^2=9,32$ ;  $p < 0,01$ ). При этом, выраженность тревоги нарастала от I к III степени АГ ( $4,9 \pm 0,58$  и  $8,6 \pm 1,14$  баллов соответственно;  $p < 0,05$ ). Данные по шкале депрессии Гамильтона позволили уточнить и детализировать депрессивные расстройства у больных (рисунок 4). Так, у большинства пациентов обнаруживались депрессивные нарушения в виде малого и большого депрессивных эпизодов (у 77 % в 1-й группе и у 85 % – во 2-й). Различия в группах ( $\chi^2=8,23$ ;  $p < 0,01$ ) и подгруппах – при I и III степени АГ ( $\chi^2=5,70$ ;  $p < 0,02$ ) были получены по частоте большого депрессивного эпизода. Нарастание депрессивных расстройств у больных ХОБЛ под влиянием АГ подтверждалось и увеличением среднего суммарного балла депрессии от I степени АГ к III ( $11,2 \pm 1,25$  и  $18,2 \pm 0,66$  баллов соответственно;  $p < 0,01$ ).

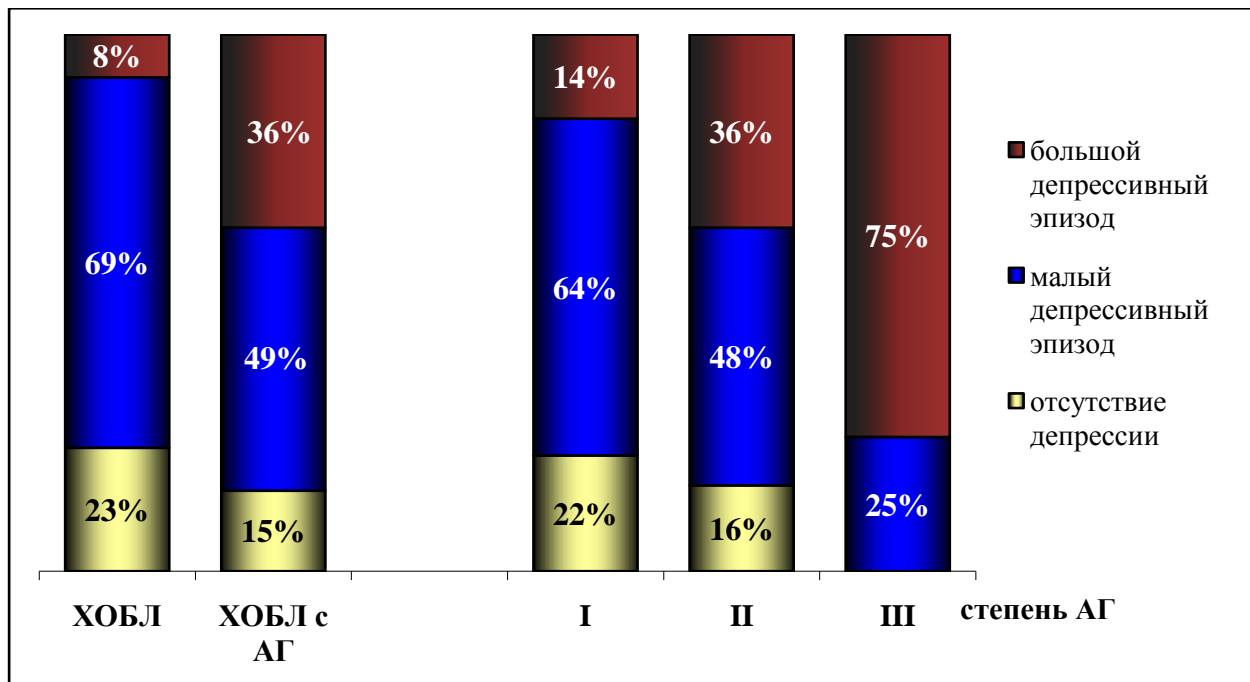


Рисунок 4 – Показатели депрессии по шкале Гамильтона при ХОБЛ и ХОБЛ с АГ

ХОБЛ и АГ, являясь хроническими и прогрессирующими заболеваниями, оказывают неблагоприятное влияние на КЖ больных. Это наглядно демонстрировали индексы качества жизни (ИКЖ) (рисунок 5), согласно которым ухудшение КЖ было более выраженным во 2-й группе, чем в 1-й и при увеличении степени АГ от I к III ( $p < 0,01$ ).

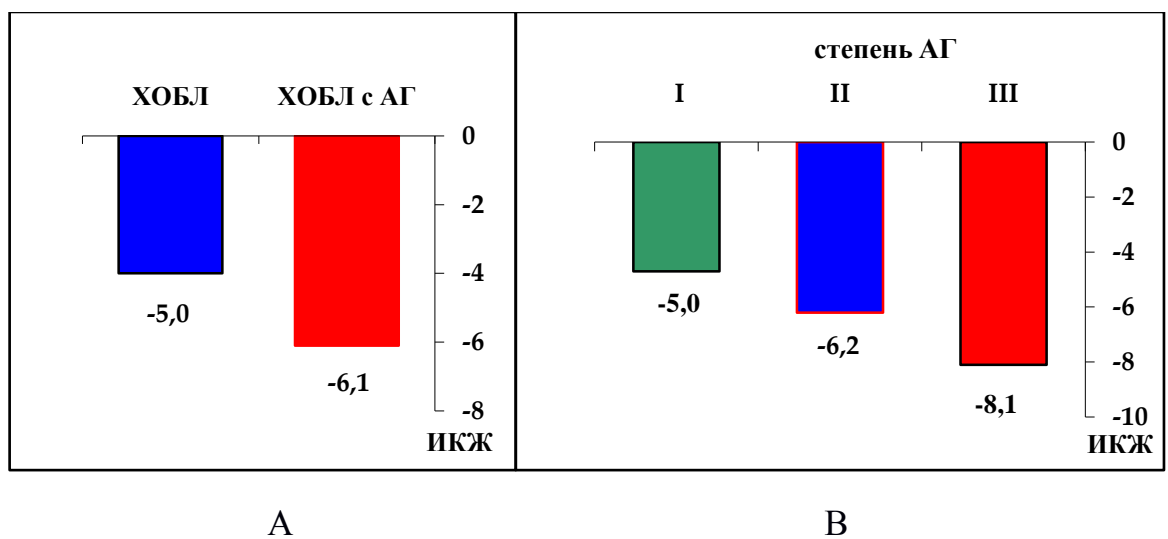


Рисунок 5 – Уровни качества жизни по ИКЖ в группах (А) и подгруппах (В)

## Особенности вегетативной регуляции и интервала QT у больных хронической обструктивной болезнью легких и артериальной гипертензией

Сравнительная оценка показателей ВСР во временной и спектральной областях (таблица 4) выявила достоверное их снижение во 2-й группе, по сравнению с 1-й, а также от I к III степени АГ, что отражало уменьшение суммарного уровня активности регуляторных систем, преимущественно парасимпатической при ХОБЛ с АГ. Одновременное снижение SDNN и pNN50, снижение триангулярного индекса (HRVtr) менее 15 в большей частотой у больных ХОБЛ с АГ, чем с ХОБЛ является прогностически неблагоприятным признаком развития фатальных аритмий и внезапной смерти.

Таблица 4 – Показатели вариабельности сердечного ритма у больных ХОБЛ и ХОБЛ с АГ

Показатели	Группа наблюдения				
	1-я (ХОБЛ) (n=30)	2-я (ХОБЛ с АГ)			
		Всего (n=100)	Степень АГ		
			I (n=49)	II (n=31)	III (n=20)
<b>Временные</b>					
SDNN, мс	73,0±1,50	63,6±0,75*	67,0±1,18	61,2±1,11	59,2±1,39**
RMSSD, мс	78,0±3,02	70,0±1,12*	73,01±1,13	71,2±1,38	60,3±1,68**
pNN50, %	16,8±0,98	12,4±0,68	15,0±0,56	11,8±1,11	7,1±0,59**
HRVtr	6,5±0,60	5,6±0,35*	6,3±0,55	5,5±0,56	4,3±0,60**
<b>Спектральные</b>					
TF, мс <sup>2</sup>	2137,5±210,63	1614,0±226,28*	1856,8±287,54	1524,4±262,56	1212,6±257,47
VLF, мс <sup>2</sup>	739,2±77,07	599,7±79,80*	700,2±26,61	505,9±23,54	499,2±66,56**
LF, мс <sup>2</sup>	687,2±34,97	635,3±15,38	676,3±49,60	657,1±45,26	496,2±29,40**
HF, мс <sup>2</sup>	1202±28,16	939,0±51,94*	1060±53,52	884,7±44,1	767,0±56,9**
<i>Примечание.</i> * – достоверность между группами ( $p < 0,05-0,01$ ); ** – достоверность между I и III степенями АГ ( $p < 0,05-0,01$ ).					

По результатам КИГ выделялись различные варианты вегетативного тонуса (рисунок 6). У больных ХОБЛ без АГ и ХОБЛ с АГ преобладала ваготония при отсутствии эйтонии. В группе ХОБЛ с АГ, по сравнению с ХОБЛ, и от I к III степени АГ представленность больных с ваготонией уменьшалась, а с симпатикотонией – увеличивалась ( $p < 0,05$ ).

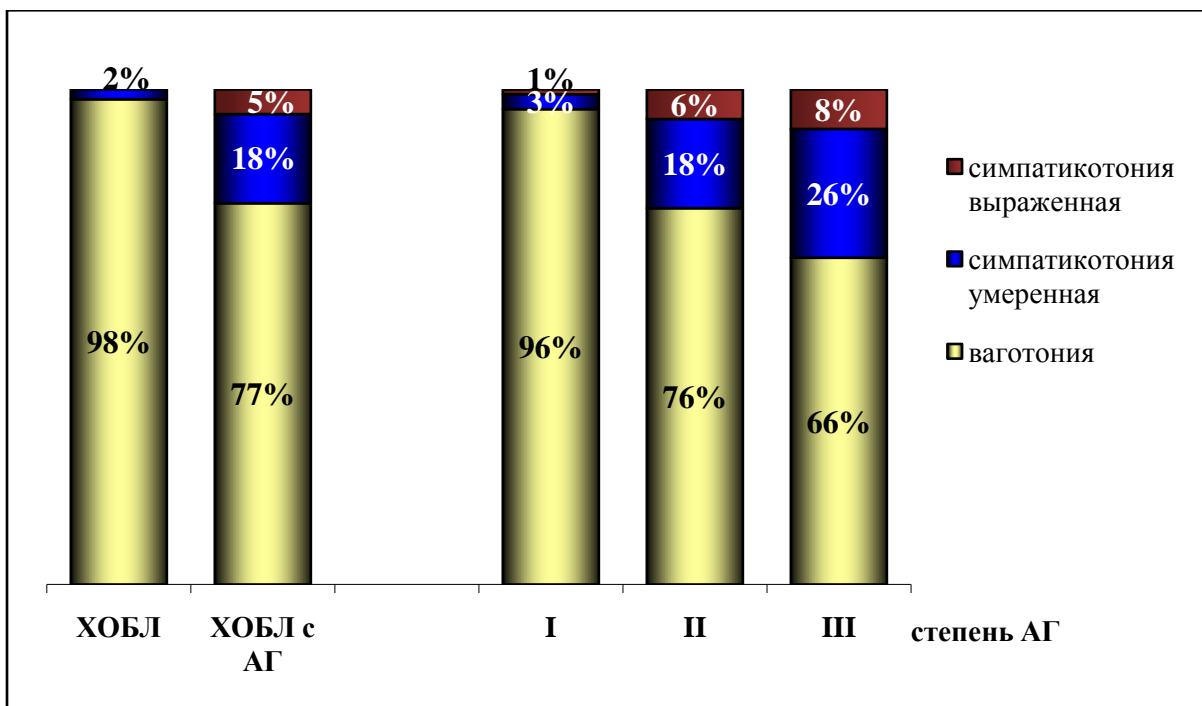


Рисунок 6 – Характер вегетативного тонуса у больных ХОБЛ и ХОБЛ с АГ

При оценке значений интервала QT (таблица 5) оказалось, что удлинение QT должного (QTдолж.) было достоверно более выражено во 2-й группе, чем в 1-й ( $p < 0,01$ ). Демонстративными оказались показатели дисперсии QT (QTd): увеличение в 1,3 раза во 2-й группе, по сравнению с 1-й ( $42,2 \pm 2,87$  и  $31,2 \pm 3,91$  соответственно;  $p < 0,01$ ) и в 1,7 раза от I к III степени АГ ( $32,4 \pm 2,33$  и  $51,6 \pm 3,84$ ;  $p < 0,01$ ), совпадающие с повышением симпатической активности вегетативной нервной системы и нарастающим РРССО у больных с АГ III степени.

Таблица 5 – Длительность и дисперсия интервала QT при ХОБЛ и ее сочетании с АГ ( $M \pm SD$ )

Показатель	Группа наблюдения				
	1-я (ХОБЛ) (n=30)	Всего (n= 100)	2-я (ХОБЛ с АГ)		
			Степень АГ		
			I (n=49)	II (n=31)	III (n=20)
QTдолж., мс	$310,6 \pm 6,21$	$331,3 \pm 6,64$ *	$317,2 \pm 7,10$	$325,5 \pm 5,26$	$349,6 \pm 7,56$ **
QTс, мс	$409,9 \pm 5,72$	$416,3 \pm 3,21$	$410,3 \pm 4,76$	$420,8 \pm 5,81$	$434,6 \pm 5,13$
QTd, мс	$31,2 \pm 3,91$	$42,4 \pm 2,87$ *	$32,4 \pm 2,33$	$46,3 \pm 2,46$	$51,6 \pm 3,84$ **

*Примечание.* \* – достоверность между группами ( $p < 0,01$ ); \*\* – достоверность между I и III степенью АГ ( $p < 0,05-0,01$ ).

Для выявления межсистемных взаимосвязей обнаруженных изменений у больных был проведен корреляционный анализ. При ХОБЛ с АГ прослеживалась чёткая связь между усилением депрессивных явлений и ослаблением клеточного звена иммунитета, а также между усилением психопатологических изменений и активацией фагоцитоза. Снижение КЖ пациентов, во многом обусловленное их психологической составляющей, соотносилось с дисфункцией всех трех звеньев иммунитета. Выявлены многосторонние корреляционные связи между показателями ВСР, отражающие функционирование вегетативной нервной системы, параметрами КЖ и системы иммунитета. Ослабление клеточного иммунитета, гиперфункция гуморального и фагоцитарного звеньев иммунитета положительно коррелировали с нарастанием симпатического тонуса и напряженностью регуляторных систем, а также усилением воспалительного процесса у больных ХОБЛ с АГ.

Полученные данные, подтвержденные статистическим и корреляционным анализом, позволяют считать, что механизмы взаимного влияния ХОБЛ и АГ разнообразны и сложны. АГ, несомненно, вносит дополнительные изменения в течение ХОБЛ, а формирующиеся системные нарушения при ХОБЛ с АГ в виде аффективных расстройств, иммунной и вегетативной дисрегуляции, оказывают взаимное влияние и усиливают друг друга.

### **ВЫВОДЫ**

1. Клинико-функциональные проявления ХОБЛ отражают бóльшую тяжесть ее течения при сочетании с АГ, чем при ее отсутствии, достигая максимальной выраженности при АГ III степени (по выраженности симптомов, тяжести одышки, уровню бронхиальной обструкции и прогнозу летальности).
2. ХОБЛ с АГ протекает на фоне нарушения иммунного гомеостаза, более выраженного, чем при одной ХОБЛ. Изменения проявляются в виде ослабления функционирования клеточного звена иммунитета и бóльшей представленности больных с повышенной группой риска иммунных нарушений (33 % против 9% при ХОБЛ), увеличения напряженности гуморального иммунитета, активации фагоцитоза.
3. При ХОБЛ с АГ психологические нарушения выражены значительно больше, чем при одной ХОБЛ, и характеризуются признаками дезадаптации

ипохондрически-тревожного и депрессивного характера, которые формируются на фоне психосоциального стресса (у 79 % больных) и депрессивных расстройств (у 85 %) с малыми (49 %) и большими (36 %) депрессивными эпизодами. Эти нарушения прогрессивно нарастают от I к III степени АГ и от более низких категорий РРССО (2 и 3 степень) к более высокой (4 степень), сочетаясь со снижением качества жизни (у 92 %) преимущественно в сферах физического и психологического функционирования.

4. При ХОБЛ с АГ, по сравнению с ХОБЛ, показатели ВСП достоверно снижаются, свидетельствуя о существенном ослаблении адаптационных возможностей организма. Сопутствующая АГ не только усугубляет имеющиеся у больных ХОБЛ вегетативные расстройства, но и видоизменяет их в сторону симпатикотонии (23 % больных против 2 % – при ХОБЛ). Указанные сдвиги усиливаются по мере увеличения степени АГ, отражая возможность неблагоприятного развития как самой АГ, так и ХОБЛ, и свидетельствуют об опасности возникновения фатальных аритмий.
5. Выявленные корреляционные взаимосвязи демонстрируют образование сложных и разнородных системных нарушений, определяющих коморбидное течение ХОБЛ и АГ: усиление депрессивных явлений и ослабление клеточного иммунитета; снижение показателей качества жизни и нарушения системы иммунитета; повышение симпатической направленности и увеличение показателей гуморального иммунитета.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Выявленное усиление тяжести течения и закономерность развития бронхолёгочного процесса у больных ХОБЛ на фоне АГ диктуют необходимость включения в стандарт обследования этих больных комплексного исследования сердечно-сосудистой системы с определением степени РРССО.
2. Тактика ведения больных ХОБЛ с АГ должна строиться с учетом степени АГ и РРССО, увеличение которых ассоциируется с неблагоприятным течением не только кардиальной, но и бронхолёгочной патологии.
3. Одной из характерных черт сочетанного течения ХОБЛ и АГ, особенно АГ III степени, является множественность заболеваний, которая имеет значение

самостоятельного фактора для оценки течения и прогноза болезни и требует надлежащего внимания.

4. Наличие у больных ХОБЛ с АГ системных нарушений (психологических, вегетативных, иммунных) свидетельствует о необходимости включения соответствующих методов исследования в комплексное обследование этой категории больных.
5. Учитывая большую частоту и выраженность депрессивных нарушений у больных ХОБЛ с АГ, целесообразно рекомендовать психотерапевтическое консультирование для этих больных, особенно с АГ III степени.
6. У больных ХОБЛ с АГ следует принимать во внимание возможность развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, частота которых многократно возрастает, по сравнению с ХОБЛ без АГ. Выявленные изменения электрической систолы (увеличение интервала и дисперсии QT) должны учитываться и включаться в стандарт электрокардиографического заключения этих больных.

#### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Смирнова, Е. Н. Психические особенности и качество жизни больных с хронической обструктивной болезнью легких и артериальной гипертензией [Текст] / Е. Н. Смирнова, Л. Е. Смирнова // Вестник национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. — 2013. — Т. 8, № 3, приложение. — С. 173 — 174.
2. Смирнова, Е. Н. Психосоматические расстройства при коморбидном течении хронической обструктивной болезни легких и артериальной гипертензии [Текст] / Е. Н. Смирнова, Л. Е. Смирнова // III международный форум кардиологов и терапевтов : материалы науч.- практ. конф., (24-26 марта 2014 г.). — Москва, 2014. — С. 107.
3. Смирнова, Е. Н. Психологические и иммунологические аспекты коморбидного течения хронической обструктивной болезни легких и артериальной гипертензии [Текст] / Е. Н. Смирнова, Л. Е. Смирнова, Е. Н. Егорова, В. Ф. Виноградов // Тезисы докладов XXI российского национального конгресса «Человек и лекарство». (24-26 апр., 2014 г.) — Москва, 2014. — С. 102.

4. Смирнова, Л. Е. Психосоматические аспекты коморбидного течения хронической обструктивной болезни легких и артериальной гипертонии / Л. Е. Смирнова, Е. Н. Смирнова, Ю. Л. Вороная // Современные проблемы науки и образования. — 2015. — № 3; URL: <http://www.science-education.ru/123-17329>.
5. Смирнова, Е. Н. Артериальная гипертензия и хроническая обструктивная болезнь легких [Текст] / Е. Н. Смирнова // Артериальная гипертензия. — 2015. — Т. 21, приложение № 1. — С. 168.
6. Смирнова, Е. Н. Иммунологические показатели у больных с коморбидным течением хронической обструктивной болезни легких и артериальной гипертонии [Текст] / Е. Н. Смирнова, Л. Е. Смирнова, Е. Н. Егорова // Забайкальский медицинский вестник. — 2015. — № 3. — С. 95–101.
7. Смирнова, Л. Е. Клинико-психологические соотношения при коморбидном течении хронической обструктивной болезни легких и артериальной гипертонии [Текст] / Л. Е. Смирнова, Е. Н. Смирнова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2015. — №14. — С. 30–31.
8. Смирнова, Л. Е. Дисбиотические и иммунологические изменения у больных хронической обструктивной болезнью легких и артериальной гипертонией [Текст] / Л. Е. Смирнова, Е. Н. Смирнова, Е. Н. Егорова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2016. — № 6. — С. 56–59.
9. Смирнова, Л. Е. Медико-социальное значение и патогенетические механизмы коморбидного течения хронической обструктивной болезни легких и артериальной гипертонии [Текст] / Л. Е. Смирнова, Е. Н. Смирнова, Л. Х. Шехаб // Верхневолжский медицинский журнал. — 2016. — Т. 15, вып. 4. — С. 26–31.



**Список сокращений**

АГ — артериальная гипертензия  
BCP — вариабельность сердечного ритма  
ИКЖ — индекс качества жизни  
КИГ — кардиоинтервалография  
КЖ — качество жизни  
НСТ — нитросиний тетразолий  
ОФВ<sub>1</sub> — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду  
PPCCO — риск развития сердечно-сосудистых осложнений  
CMOЛ — сокращенный многофакторный опросник личности  
ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких  
ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких  
CAT — COPD Assessment Test (оценочный тест ХОБЛ)  
CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup> — фенотипированные Т-лимфоциты  
Ig A, G, M — иммуноглобулины A, G, M  
mMRC — Medical Research Council Dyspnea Scale (модифицированная шкала одышки)  
QT — интервал ЭКГ