

На правах рукописи

ВОЛЧКОВА ЕКАТЕРИНА АНДРЕЕВНА

АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ, ГЕНЕТИЧЕСКИХ И БИОХИМИЧЕСКИХ
ФАКТОРОВ, СПОСОБСТВУЮЩИХ ВОЗНИКНОВЕНИЮ МЕРЦАТЕЛЬНОЙ
АРИТМИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ
ЛЕГКИХ

14.01.05 – Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва, 2016 г.

Работа выполнена на кафедре терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор

Затейщиков Дмитрий Александрович

Официальные оппоненты:

Профессор кафедры профилактической и неотложной кардиологии института профессионального образования ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации», доктор медицинских наук, профессор

Андреев Денис Анатольевич

Ведущий научный сотрудник лаборатории клинической кардиологии ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства» (г. Москва), доктор медицинских наук

Явелов Игорь Семёнович

Ведущая организация: Научно-исследовательский институт им. А.Л. Мясникова Федерального Государственного Бюджетного Учреждения «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва).

Защита диссертации состоится «___» _____ 2016г. в ___ часов на заседании Диссертационного совета Д 208.016.01 при ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России по адресу: 101990, г. Москва, Петроверигский пер., д.10, стр.3.

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале ФГБУ «ГНИЦ профилактической медицины» Минздрава России (101990, г. Москва, Петроверигский пер., д.10, стр.3) и на сайте www.gnicpm.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2016г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук

Киселева Наталия Васильевна

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	артериальная гипертензия
Ао	аорта
ДИ	доверительный интервал
ЗСЛЖ	задняя стенка левого желудочка
ИАПФ	ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИГКС	ингаляционные глюкокортикостероиды
ИМ	инфаркт миокарда
КДР	конечно-диастолический размер
КСР	конечно-систолический размер
КДО	конечно-диастолический объем
КСО	конечно-систолический объем
ЛП	левое предсердие
ЛА	легочная артерия
МА	мерцательная аритмия
МЖП	межжелудочковая перегородка
НПВ	нижняя полая вена
НРС	нарушения ритма сердца
ОФВ1	объем форсированного выдоха за 1 секунду
ОФВ1/ФЖЕЛ	модифицированный индекс Тиффно
ОШ	отношение шансов
ПЖ	правый желудочек
ПП	правое предсердие
СД	сахарный диабет
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
СРБ	С-реактивный белок
СН	сердечная недостаточность
ТР	трикуспидальная регургитация
ФВ	фракция выброса
ФЖЕЛ	форсированная жизненная емкость легких
ХМ ЭКГ	суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру
ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь легких
ЭхоКГ	эхокардиография
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (Глобальная инициатива по Хронической Обструктивной Болезни Легких)
IL-1 β	интерлейкин-1 β
IL-2	интерлейкин -2
IL-6	интерлейкин- 6
IL-6R	рецептор интерлейкина -6
IL-8	интерлейкин -8
IL-10	интерлейкин -10
TNF	фактор некроза опухоли
TGF- β 1	трансформирующий фактор роста β 1

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Одним из наиболее часто встречающихся НРС, требующих лечения, является МА, которая составляет ~ 1/3 от всех причин госпитализаций по поводу НРС (Бойцов С.А., 2001, Сердечная Е.В., 2006, Fuster V, 2011). Распространенность МА составляет 1—2 % общей популяции, этот показатель растет в последние годы и, вероятно, будет увеличиваться в ближайшие 50 лет. МА ассоциируется не только с ССЗ: АГ, поражением клапанов сердца, кардиомиопатиями, ИБС, а также нарушениями функции щитовидной железы, СД, ожирением, хронической болезнью почек, апноэ во время сна, ХОБЛ (Филатов А.Г., 2012, Чучалин А.Г., 2008, Camm AJ, 2012).

ХОБЛ – заболевание, которое можно предотвратить и лечить, характеризующееся персистирующим ограничением скорости воздушного потока, которое обычно прогрессирует и связано с повышенным хроническим воспалительным ответом легких на действие патогенных частиц или газов. У ряда пациентов обострения и сопутствующие заболевания могут влиять на общую тяжесть ХОБЛ (Руководство GOLD, 2014). Число людей, страдающих ХОБЛ, растет (Пронина Е.Ю., 2011). Об ассоциации МА с ХОБЛ говорится как в практическом руководстве по ведению больных ХОБЛ – GOLD 2014, так и в рекомендациях Российского общества кардиологов по диагностике и лечению фибрилляции предсердий 2012 г. У больных ХОБЛ НРС диагностируются в 89-92% случаях, из них на долю МА, по разным источникам, приходится от 10% до 28% (Клестер Е.Б., 2009, Camm AJ, 2012). У больных с ХОБЛ МА встречается чаще, чем в общей популяции (Buch P, 2003). В основе современных представлений, касающихся механизмов развития МА последнее время выделяют воспаление и фиброз. Тот факт, что при одной и той же тяжести основного заболевания МА развивается далеко не всегда, указывает, что для ее развития требуется наличие и других причин. Именно поэтому фокус исследований сместился в сторону изучения возможной генетической предрасположенности к формированию этого НРС. Интерес представляет изучение больных имеющих все факторы, способствующие развитию МА. Наиболее удачной моделью для изучения, обладающей необходимыми факторами является ХОБЛ. Несмотря на наличие хронического воспалительного процесса, и фиброза МА развивается далеко не у всех пациентов. В связи с этим, поиск дополнительных факторов, влияющих на развитие МА актуален в группе больных ХОБЛ. Их обнаружение могло бы способствовать более ранней диагностике МА у больных ХОБЛ и, как следствие, более раннему началу профилактических мероприятий в отношении развития СН и тромбэмболических осложнений.

Цель. Исследование клинических, генетических и биохимических маркеров, способствующих возникновению МА у больных ХОБЛ.

Задачи

1. Изучить взаимосвязь МА со степенью тяжести бронхообструкции у больных ХОБЛ.
2. Исследовать ассоциацию структурных изменений миокарда по данным ЭХОКГ у больных ХОБЛ с МА.
3. Изучить ассоциацию полиморфных маркеров генов *IL-2*, *IL-6*, *IL-6R*, *IL-8*, *IL-10*, *TNF*, *TGF-β1* с наличием МА у больных ХОБЛ.
4. Исследовать ассоциацию уровня биомаркеров фиброза (TGF-β1) и воспаления (СРБ) с наличием МА у больных ХОБЛ.

Научная новизна. Впервые изучена частота распространения генотипов и аллелей полиморфного маркера *G(-174)C* гена *IL-6* в группе больных с ХОБЛ в зависимости от наличия МА. В результате проведенного исследования доказана ассоциация носительства аллеля *C* полиморфного маркера *G(-174)C* гена *IL-6* с развитием МА у больных ХОБЛ.

Определено влияние структурных изменений камер сердца по данным ЭХОКГ на развитие МА в данной группе больных.

Впервые исследованы маркеры фиброза и воспаления и их ассоциация с МА у больных ХОБЛ.

Практическая значимость. Обоснована целесообразность рутинного выполнения ЭХОКГ у всех больных ХОБЛ. Больным ХОБЛ, являющимся носителями аллеля *C* полиморфного маркера *G(-174)C* гена *IL-6* или имеющим увеличение объема ЛП либо ПП требуется выполнение ХМЭКГ для ранней диагностики МА и как следствие при ее обнаружении, коррекция терапии для предупреждения тромбоэмболических осложнений.

Внедрение. Основные положения и результаты исследования используются в преподавательской работе на кафедре терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии Федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации; в практике ведения и обследования больных в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Городская клиническая больница №51 Департамента здравоохранения города Москвы».

Апробация диссертации состоялась на научной конференции кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ ДПО

«Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ с участием врачей ГБУЗ «ГКБ №51 ДЗМ» 28.10.2015г.

Публикации. По теме диссертации опубликованы 3 печатных работы, из них 2 в издании, рекомендованном ВАК РФ для публикации результатов диссертационного исследования. Основные материалы диссертации были доложены на X Национальном конгрессе терапевтов в 2015 г., на EHRA EUROPACE - CARDIOSTIM в 2015г. (постерный доклад).

Объем и структура диссертации. Текст диссертации изложен на 102 страницах компьютерной верстки и состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результатов и их обсуждения), выводов, практических рекомендаций. Список литературы содержит 181 источник, из них 36 отечественных и 145 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 23 таблицами, 9 рисунками.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Протокол исследования. Проведение исследования было одобрено решением заседания Этического комитета Федерального государственного бюджетного учреждения «Учебно-научный медицинский центр» Управления делами Президента Российской Федерации (протокол № 9 от 14 ноября 2012 г.)

Исследование проводилось на базе ГБУЗ «Городская клиническая больница №51 Департамента здравоохранения города Москвы». Включены 208 больных ХОБЛ (187 мужчин, 21 женщина), проходивших стационарное лечение в отделении терапии, обследование проводили непосредственно перед выпиской больных из стационара. Диагноз ХОБЛ был установлен на основании характерных жалоб, анамнеза, данных повторной спирометрии в соответствии с рекомендациями GOLD 2011 г. МА диагностировалась на основании данных анамнеза, медицинской документации, пациентам, у которых на момент включения МА не была подтверждена, проводили ХМЭКГ, по результатам которого наличие МА определялось в соответствии с рекомендации Европейского общества кардиологов 2010 г. Обследование проводили в период клинической и лабораторной ремиссии основного заболевания (ХОБЛ), компенсации явлений хронической СН. Исследование осуществлялось одномоментно без последующего наблюдения пациентов. У всех пациентов выполняли: общеклиническое обследование: антропометрические данные, анамнез течения основного заболевания и сопутствующих заболеваний, сведения о проводимой терапии; данные вносили в индивидуальную регистрационную карту; спирометрию; трансторакальную ЭхоКГ; забор крови для последующего определения генетических и биохимических маркеров фиброза

(TGF- β 1) и воспаления (СРБ); суточное ХМЭКГ проводили у больных, не имеющих в анамнезе диагноза МА (рисунок 1).

Средний возраст больных составил 70 (61;77) лет. Курили на момент включения 179 (86%) пациентов, бросили курить 21 (10%), никогда не курили 8 (4%) – имели профессиональные вредности. Среднее количество пачка/лет составило 45 (35,3;59,8), средняя продолжительность ХОБЛ (с момента постановки диагноза) – 4 (1;10) года (таблица 2).

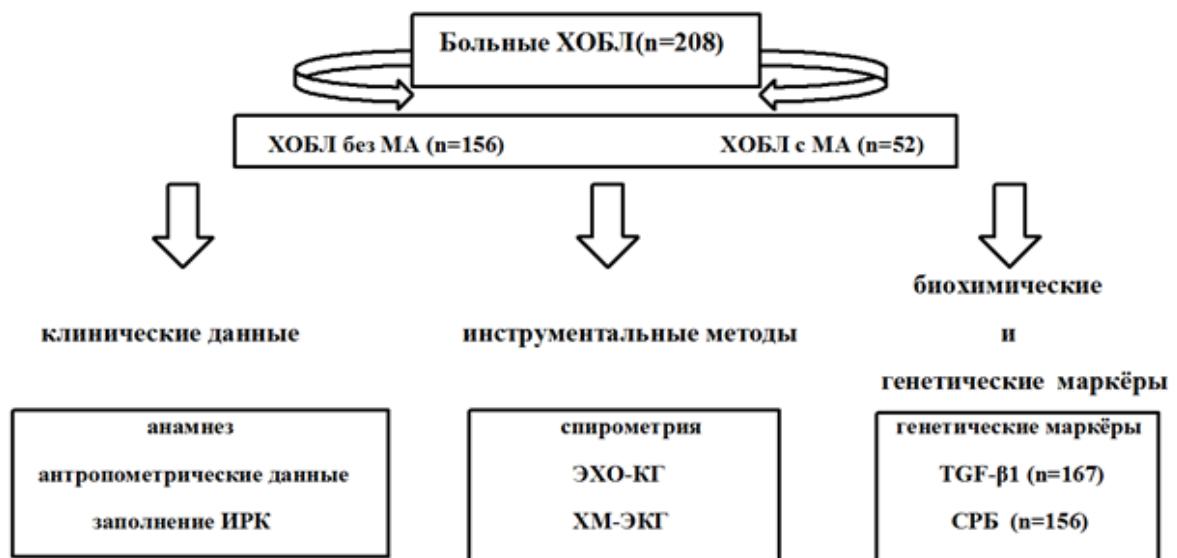


Рис. 1 План исследования

По данным спирометрии пациенты имели тяжелые и среднетяжелые нарушения вентиляционной функции легких по обструктивному типу; средний показатель ОФВ1 составил $49,2 \pm 14,93$ %, ОФВ1/ФЖЕЛ $46,6 \pm 11,13$ (таблица 4). АГ встречалась у 177 (85%) больных, ИБС у 99 (48%), ИМ в анамнезе был у 49 (24%), декомпенсация СН в анамнезе у 107 (51%), анамнез инсульта у 11 (5%), СД 21 (10%) (таблица 2). На момент включения базисную терапию ХОБЛ (комбинация ИГКС с β 2-агонистом и/или М-холинолитиком) получали 189 (91%) пациентов. В качестве сопутствующей терапии 146 (70%) пациентов получали ИАПФ, 100 (48%) блокаторы кальциевых каналов дигидроперидинового ряда, 36 (17%) β -адреноблокаторы, 49 (24%) статины (таблица 3). Средние ЭхоКГ параметры соответствовали нормальным значениям (таблица 5).

Спирометрию выполняли до 10 ч утра после 20-минутного отдыха с помощью спирометра SPIROVITSP-1 (Schiller, Италия). Все больные не курили за 12 ч до исследования, не пользовались короткодействующими бронхолитиками — за 8 ч,

продолжительными бронхолитиками — за 24 ч, не принимали теофиллин длительного высвобождения — за 24 ч, β -адреноблокаторы — в день исследования. За исходным измерением через 20—30 минут после ингаляции 4 доз сальбутамола следовало повторное. Наличие и степень бронхообструкции определяли по ОФВ1% от должного и отношения ОФВ1 к ФЖЕЛ (ОФВ1/ФЖЕЛ) после ингаляции бронходилататоров (Miller MR, 2005).

Трансторакальную ЭхоКГ проводили по стандартному протоколу на ультразвуковом аппарате Logic P6 Pro (General Electric, Корея). Оценивали толщину стенок и размер камер сердца, структуру клапанов, наличие зон а- и гипокинеза, доплеровское исследование кровотока. В исследовании использовались стандартные ЭхоКГ позиции: парастернальная, верхушечная (апикальная), субкостальная и супрастернальная.

При суточном ХМЭКГ с длительностью записи 24 часа для выявления МА использовали аппарат CardioMera (Венгрия) у 98 пациентов, у 58 – аппарат SEER Light и систему MARS (General Electric, США). Пациенты с известным диагнозом МА не обследовались. Частота развития пароксизмов МА и дата последнего пароксизма не отслеживались.

Исследование генетических полиморфных маркеров выполняли в лаборатории Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства России (зав. лабораторией - к.б.н. Никитин А.Г.).

Венозную кровь забирали в пробирки типа вакутейнер с ЭДТА, замораживали при -20°C . Выделение ДНК осуществлялось на автоматической станции QiaCube (США). Амплификацию полиморфных участков генов проводили с помощью полимеразной цепной реакции «в реальном времени» на термоциклере “ABI StepOnePlus” (Applied Biosystems, США) в 20 мкл реакционной смеси следующего состава: 70 мМ Трис-НСl, рН 8.8, 16.6 мМ сульфат аммония, 0.01%-ный Твин-20, 2 мМ хлорид магния, 200 нМ каждого dNTP, 500 нМ праймеров, 250 нМ флуоресцентных зондов, 1.5 ед. Таq ДНК-полимеразы, 50-100 нг геномной ДНК. Условия амплификации фрагментов ДНК: 95С/2 мин – 1-й цикл; 94С/10 сек, 54-66С/60 – 40 циклов. Для анализа генотипов полиморфных маркеров ряда генов использовали метод детекции флуоресценции «по конечной точке» на термоциклере “ABI StepOnePlus” (Applied Biosystems, США) с помощью встроенных средств

программного обеспечения SDS версии 2.2. Последовательность праймеров и зондов представлена в таблице 1.

Таблица 1.

Последовательности праймеров и зондов, использованных для определения полиморфных маркеров

Ген-кандидат	Полиморфный маркер	Последовательности праймеров и зондов
Ген интерлейкина 6 (IL-6)	<i>G(-174)C</i>	<i>FJ - GACCTAAGCTGCACTTTTC</i> <i>RJ - GGTTGAGACTCTAATATTGAGAC</i> <i>FAM- TGTCTTGCCATGCTAA -BHQ-1</i> <i>VIC- TGTCTTGCGATGCTAA -BHQ-2</i>
	<i>A(+358)C</i>	<i>FJ - TCCTCTTCCTCCTCTATC</i> <i>RJ - CTCAGAACAATGGCAATG</i> <i>FAM - CTAGTGCAAGATTCTTCT -BHQ-1</i> <i>VIC - CTAGTGCAAGCTTCTTCT -BHQ-2</i>
Ген интерлейкина 2 (IL-2)	<i>A(-330)C</i>	<i>FJ - GGGGATACAAAAGTAACTC</i> <i>RJ - CACCACAATATGCTATTCA</i> <i>FAM - CTTTGTCCATAAACTACAC -BHQ-1</i> <i>VIC - CTTTGTCCATAAACTACAC -BHQ-2</i>
Ген интерлейкина 8 (IL-8)	<i>rs 2227306</i>	<i>FJ - GCTTGCCTACTATAAATAACAC</i> <i>RJ - CCTTGACCTCAGTTAGTTC</i> <i>FAM - ATAGGAAGTCGTTCAATGT -BHQ-1</i> <i>VIC - ATAGGAAGTTGTTCAATGT -BHQ-2</i>
	<i>rs 2227307</i>	<i>FJ - AGCAGTCAATTAATGTTAA</i> <i>RJ - GGTTCTCAATAGGACATA</i> <i>FAM - TTATACCAGGTAGCAT -BHQ-1</i> <i>VIC - TTATACCATGTAGCAT -BHQ-2</i>
	<i>A(- 252)T</i>	<i>FJ - GTCACATGGTACTATGATAA</i> <i>RJ - GAGTCATCACACTTCCTA</i> <i>FAM- AAGCATACAATTGATAAT -BHQ-1</i> <i>VIC- AAGCATACATTTGATAAT -BHQ-2</i>
Ген интерлейкина 10 (IL-10)	<i>C(-819)T</i>	<i>FJ - GCTTCTTATATGCTAGTCA</i> <i>RJ - CAAGGTTTCATTCTATGTG</i> <i>FAM- ATGTAATATCTCTGTGCC -BHQ-1</i> <i>VIC- ATGTAACATCTCTGTGCC -BHQ-2</i>
	<i>C(-592)A</i>	<i>FJ- GGAAGAAGTTGAAATAACAAG</i> <i>RJ- CCAAGACAACACTACTAAG</i> <i>FAM- ACTTCCCCCTCCSAAA -BHQ-1</i> <i>VIC- ACTTCCCCCTCCSAAA -BHQ-2</i>
	<i>A(-1082)G</i>	<i>FJ- GGCTAAATATCCTCAAAGTTC</i> <i>RJ- TGCCTGAGAATCCTAATG</i> <i>FAM- CCTACAGGACAGGCG -BHQ-1</i> <i>VIC- CCTACAGTACAGGCG -BHQ-2</i>

Ген-кандидат	Полиморфный маркер	Последовательности праймеров и зондов
Ген фактора некроза опухоли (TNF)	<i>G(-238)A</i>	<i>FJL - CCTACACACAAATCAGTCA</i> <i>RJL - CAAGCATCAAGGATACCC</i> <i>FAM- CTGCTCCGATTCCG -BHQ-1</i> <i>VIC- CTGCTCTGATTCCG -BHQ-2</i>
	<i>G(-308)A</i>	<i>FJL - CTGTCTGGAAGTTAGAAGG</i> <i>RJL - GACTGATTGTGTGTAGGA</i> <i>FAM - CCGTCCCCATGCC -BHQ-1</i> <i>VIC- CCGTCCTCATGCC -BHQ-2</i>
	<i>A(-863)C</i>	<i>FJ - GGTAGGAGAATGTCCAG</i> <i>RJ - GTCCCCTGTATTCCATA</i> <i>FAM- ACCCCCACTTAACGA –BHQ-1</i> <i>VIC- ACCCCCCCTTAACGA –BHQ-2</i>
Ген трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)	<i>(Arg25Pro)</i>	<i>FJ- GCTCCATGTCGATAGTCTTG</i> <i>RJ- CTGCTGCTGCTGCTAC</i> <i>RJ2- GCTGCTGTGGCTACTG</i> <i>FAM- CCTGGCCGCGCCG –BHQ-1</i> <i>VIC- CCTGGCCGCGCCG –BHQ-2</i>

Измерение уровня маркеров фиброза и воспаления. Для измерения уровня TGF- $\beta 1$ использовался иммуноферментный набор для количественного определения человеческого TGF- $\beta 1$ (Bender MedSystems, Австрия). Для анализа использовалась сыворотка крови, отделенная от сгустка эритроцитов сразу после свертывания, Полученная сыворотка замораживалась при температуре – 20⁰С. Количественное определение TGF $\beta 1$ производилось методом иммуноферментного анализа. Нормальное значение от 4639 до 14757 пг/мл.

При определении уровня СРБ применялся иммуноферментный высокочувствительный метод на базе набора DiaSys CRP FS (Германия). Венозная кровь забиралась в утренние часы (с 7.00 до 9.00), цельная кровь помещалась в холодильник (2-8⁰С) до образования сгустка, затем центрифугировалась при температуре 4⁰С. Полученная сыворотка, замораживалась при температуре -20 ⁰С. Нормальные значения СРБ в сыворотке до 0,5 мг/л.

Статистическая обработка данных проведена с помощью стандартного пакета программы SPSS 20,0. Для непрерывных показателей выполнялся анализ распределения и критериев его соответствия нормальному с использованием теста Колмогорова-Смирнова. Для описания признаков с нормальным распределением использовали среднее с указанием стандартного отклонения ($M \pm \sigma$), для признаков с отличным от нормального

распределения указывали медиану с межквартильным размахом – 25-й и 75-й процентиль. Дискретные величины сравнивали с применением критерия χ^2 Пирсона. При сравнении количественных признаков, подчиняющихся нормальному распределению, использовали *t*-критерий Стьюдента, неподчиняющихся нормальному распределению – непараметрический тест Манна—Уитни для несвязанных групп. Клинические показатели, ассоциация которых с МА носила достоверный характер при однофакторном регрессионном анализе, включены в многофакторный анализ, проводимый методом логистической регрессии. Для всех видов анализа статистически значимыми считали значения $p < 0,05$. Распределение частот генотипов всех исследованных полиморфных маркеров соответствовало уравнению Харди-Вайнберга ($aa^2+2ab+bb^2=1$) (таблица 6). Соответствие распределению рассчитывалось при помощи веб калькулятора Genetic Scrollsv2.1 [<http://genplex.ru/tools/gscrolls>]. Мультипликативная модель наследования аллелей и общая модель наследования для полиморфного маркера *G(-174)C* гена *IL-6* рассчитывались при помощи генетического веб калькулятора [gen-exp.ru].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Доля пациентов с МА среди больных ХОБЛ и оценка тяжести бронхообструкции у больных ХОБЛ в зависимости от наличия МА

По наличию МА пациенты были разделены на две группы: пациенты, страдающие ХОБЛ без МА 156 (75%) и пациенты, страдающие ХОБЛ с МА 52 (25%) (рисунок 2), среди пациентов с МА у 23 была пароксизмальная форма, а у 29 пациентов постоянная форма МА. Группы оказались сопоставимы по возрасту, полу, антропометрическим данным, стажу курения и количеству пачка/лет. Среди пациентов, страдающих МА чаще встречалась ИБС 67% vs 41%, ($p=0,002$), декомпенсация СН в анамнезе 73% vs 44% ($p=0,001$) (таблица 2).

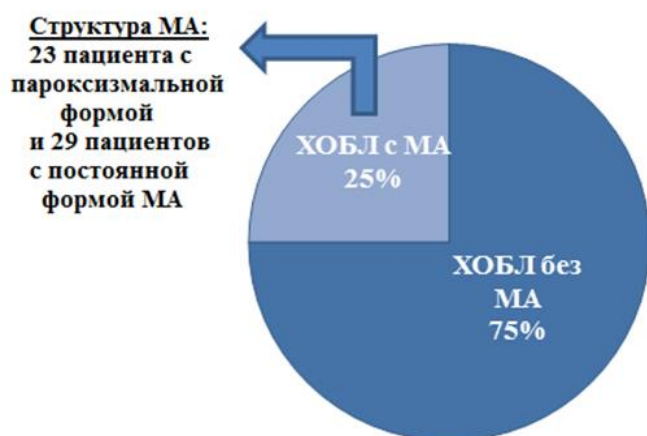


Рис. 2 Доля больных с МА и формы МА

Таблица 2.

Клиническая характеристика больных с ХОБЛ в зависимости от наличия
у них МА

Параметр	Все пациенты (n=208)	ХОБЛ без МА (n=156)	ХОБЛ с МА (n=52)	p	
		1	2		
Возраст, лет	70 (61;77)	70 (60;77)	70 (61;76)	нд	
Пол:	мужской	187 (90%)	142 (91%)	45 (87%)	нд
	женский	21 (10%)	14 (9%)	7 (13%)	
Рост, см	168,5±7,77	168,6±7,75	168,3± 7,92	нд	
Вес, кг	73, 5±16,40	73,4±16,51	73,7±16,21	нд	
Курение:	нет	8 (4%)	6 (4%)	2 (4%)	нд
	да	179 (86%)	133 (85%)	46 (89%)	
	бросил	21(10%)	17 (11%)	4 (8%)	
Количество пачка/лет	45 (35,3;59,8)	33 (44; 59)	50 (30;60)	нд	
Сопутствующие заболевания					
АГ	177 (85%)	129 (83%)	48 (93%)	нд	
ИБС	99 (48%)	64 (41%)	35 (67%)	0,002	
ИМ в анамнезе	49 (24%)	32 (21%)	17 (33%)	нд	
СН в анамнезе	52 (25%)	69 (44%)	38 (73%)	0,001	
Инсульт	107 (51%)	9 (6%)	2 (4%)	нд	
СД	11 (5%)	12 (8%)	9 (17%)	нд	
Продолжительность ХОБЛ	21 (10%)	4 (1;10)	3 (1;11)	нд	

Среди пациентов с ХОБЛ и МА в качестве сопутствующей терапии использовались ИАПФ 82,7% vs 66% и статины 38,5% vs 18,6%. У пациентов с ХОБЛ без МА чаще применялась ингаляционная базисная терапия 93,6% vs 82,7% (таблица 3).

Таблица 3.

Сопутствующая терапия у больных с ХОБЛ в зависимости от наличия у них МА

Терапия	Все пациенты (n=208)	ХОБЛ без МА (n=156)	ХОБЛ с МА (n=52)	p
		1	2	
Прием ИАПФ	146 (70%)	103 (66%)	43 (82,7%)	0,036
Прием блок. Са-каналов (дигидроп.)	100 (48%)	74 (47,4%)	26 (50%)	нд
Прием β-адреноблокаторов	36 (17%)	23 (14,7%)	13 (25%)	нд
Прием статинов	49 (24%)	29 (18,6%)	20 (38,5%)	0,006
Терапия ХОБЛ	189 (91%)	146 (93,6%)	43 (82,7%)	0,037

Группы были сопоставимы по степени бронхообструкции ОФВ1 48,2±14,45% для пациентов страдающих ХОБЛ без МА и 52±16,1% для пациентов ХОБЛ с МА, соответственно (p >0,05) (таблица 4).

Учитывая, что у пациентов с ХОБЛ и МА чаще в качестве сопутствующих заболеваний диагностирована ИБС и декомпенсация СН, обоснованным является более высокий процент применения ИАПФ и статинов в этой группе больных. Среди пациентов с ХОБЛ и МА реже использовалась базисная терапия ХОБЛ. Если бы имели место

противоположные результаты - у больных ХОБЛ без МА чаще применяли ИАПФ, статины и реже использовали базисную терапию ХОБЛ, то тогда имело бы смысл включить эти результаты в последующем в однофакторный и многофакторный анализы. В настоящем исследовании эти факторы при дальнейшем анализе не учитывались.

Таблица 4.

Показатели спирометрии в группах ХОБЛ без МА и ХОБЛ с МА

Параметр	Все пациенты (n=208)	ХОБЛ без МА (n=156)	ХОБЛ с МА (n=52)	p
		1	2	
ОФВ1, %	49,2±14,93	48,2±14,45	52±16,1	нд
ОФВ1<50%	100 (48%)	77 (50%)	22 (42%)	нд
ОФВ1>50%	108 (52%)	78 (50%)	30 (58%)	
ОФВ1/ФЖЕЛ	46,6±11,13	46,1±10,83	47,9±11,99	нд

Таким образом, доля страдающих МА среди больных ХОБЛ составила 25% (рисунок 2), при этом степень бронхообструкции не влияла на наличие МА (таблица 4).

Структурные изменения миокарда в зависимости от наличия МА

При сравнении ЭхоКГ показателей получено достоверное различие КДР 4,6 см (4,2;5,0) vs 4,8 см (4,4;5,2), (p=0,039); КДО 98 мл (81;124,3) vs 113 мл (92;138), (p=0,011); КСО 38 мл (30;53) vs 43 мл (34;60), (p=0,02); объема ЛП 53 мл (44;74) vs 84 мл (63;105), (p<0,0001); объема ПП 46 мл (36;60) vs 69 мл (50;87), (p<0,0001); диаметра ПЖ 3,2 см (2,9;3,8) vs 3,5 см (3,1;3,9), (p=0,021); толщины стенки ПЖ 0,45 см (0,38;0,60) vs 0,5 см (0,43;0,71), (p=0,024); диаметра НПВ 1,6 см (1,5;1,9) vs 1,8 см (1,6;2,0), (p=0,008) в сторону увеличения последних в группе больных ХОБЛ с МА. А также отличалось время ускорения потока в выносящем тракте ПЖ 98,97±32,612 мсек vs 87,65±31,923 мсек, (p=0,033), было достоверно больше в группе больных ХОБЛ без МА (таблица 5).

Все ЭхоКГ параметры, по которым группы различались, были подвергнуты однофакторному регрессионному анализу. Ассоциированными с МА стали: КДО, КСО, объемы ЛП и ПП, диаметр ПЖ в диастолу, время ускорения в выносящем тракте ПЖ (таблица 10). Только эти параметры в дальнейшем были включены в многофакторный анализ методом логистической регрессии.

Показатели ЭхоКГ в группах ХОБЛ без МА и ХОБЛ с МА

Параметр	Все пациенты (n=208)	ХОБЛ без МА (n=156)	ХОБЛ с МА (n=52)	p
		1	2	
Диаметр Ао, см	3,5±0,46	3,5 ±0,45	3,4±0,51	нд
Толщина МЖП, см	1,03±0,181	1,03±0,177	1,05±0,194	нд
Толщина ЗСЛЖ, см	1,02±0,166	1,01±0,172	1,05±0,143	нд
КДР, см	4,7 (4,3;5,0)	4,6 (4,2;5,0)	4,8 (4,4;5,2)	0,039
КСР, см	3,1 (2,7;3,6)	3,1 (2,7;3,5)	3,3(2,7; 4,0)	нд
КДО, см	103 (85;126)	98 (81;124,3)	113 (92;138)	0,011
КСО, см	40 (30;55)	38 (30;53)	43 (34;60)	0,02
ФВ, %	60 (52;67)	61 (54;67)	59 (48;66)	нд
Объем ЛП, мл	60 (45;82)	53 (44;74)	84 (63;105)	<0,0001
Объем ПП, мл	50 (39;69)	46 (36;60)	69 (50;87)	<0,0001
Диаметр ПЖ в диастолу, мм	3,3 (3,0; 3,8)	3,2 (2,9;3,8)	3,5 (3,1;4,0)	0,021
Толщина стенки ПЖ, см	0,5 (0,4;0,65)	0,45 (0,38;0,60)	0,5 (0,43;0,71)	0,024
Скорость потока в ЛА, м/с	0,79 (0,65;0,92)	0,78 (0,64;0,93)	0,81 (0,65;0,90)	Нд
Время ускорения потока в выносящем тракте ПЖ, мсек	96±32,7	98,97±32,612	87,65±31,923	0,033
Длительность изгнания, мсек	283±45,8	284,3±42,40	278,61±54,62	Нд
Максимальная скорость ТР, м/с	1,9 (1,2;2,7)	1,7 (1,1;2,7)	2,2 (1,4;2,9)	Нд
Градиент ТР, мм.рт.ст	18,5 (6,2;36)	16 (5,7;36,5)	20,4 (7,8;36)	Нд
Диаметр НПВ, см	1,7 (1,5;1,9)	1,6 (1,5;1,9)	1,8 (1,6;2,0)	0,008
Систолическое давление в ЛА мм.рт.ст.	23 (11;40)	20 (11;39)	26 (13;44)	Нд

Частота распространения полиморфных маркеров генов *IL-2*, *IL-6*, *IL-6R*, *IL-8*, *IL-10*, *TNF*, *TGF-β1* у изученной когорты пациентов в зависимости от наличия МА

Для всех пациентов проведена оценка распределения частот генотипов полиморфных маркеров генов *IL-6*, *TNF*, *IL-10*, *IL-6R*, *IL-2*, *IL-8*, *TGF-β1* (таблица 6). При сравнении распределения частот генотипов сохранялся принцип деления больных на две группы ХОБЛ без МА и ХОБЛ с МА.

При оценке генетических полиморфных маркеров выявлено, что носительство аллеля *C* полиморфного маркера *G(-174)C* гена *IL-6* регистрировалось достоверно чаще среди больных МА – 86,5% vs 63,5 %, соответственно ($p=0,002$) (таблицы 7 и 8). Общая модель наследования у больных ХОБЛ с МА демонстрирует, что частота распространения генотипов *C/C* и *C/G* достоверно выше чем у больных ХОБЛ без МА (таблица 9).

Распределение частот генотипов полиморфных маркеров генов *TNF*, *IL-10*, *IL-6R*, *IL-2*, *IL-8*, *TGF-β1* в группах ХОБЛ без МА и ХОБЛ с МА было сопоставимо (таблица 8).

Таблица 6.

Распределения частот генотипов и аллелей полиморфных маркеров для всех больных

Полиморфные маркеры	Распределение аллелей	Распределение частот генотипов	Соответствие уравнению Харди-Вайнберга (p)
<i>IL-6 G(-174)C</i> (n=208) CC/CG/GG	G 53,1%, C 46,9%	51/93/64 24,5/44,7/30,8%	0.12
<i>IL-6 G(-174)C</i> (n=208) [GG/CG+CC]	G 96,6%, A 3,4%	64/144 30,8/69,2%	0.62
<i>IL-6 G(-174)C</i> (n=208) [GG+CG/CC]	A 13,7%, G 86,3%	157/51 75,5/24,5%	0.49
<i>TNF G(-238)A</i> (n=207) GG/GA/AA	T 26,6%, C 73,4%	193/14 92,8/7,2%/0%	0.82
<i>TNF G(-308)A</i> (n=205) GG/GA/AA	A 65,2%, C 34,8%	143/47/5 74/23/3%	0.37
<i>IL-10 C(-819)T</i> (n=208) CC/CT/TT	A 67,4%, C 32,6%	111/83/14 53,4/39,9/6,7%	1.0
<i>IL-6R A(+358)C</i> (n=207) AA/AC/CC	A 15,9%, C 84,1%	91/88/28 44/42/14%	0.16
<i>IL-2 A(-330)C</i> (n=208) AA/AC/CC	Arg 94,2%, Pro 5,8%	94/92/22 45/44/11%	0.1
<i>TNF A(-863)C</i> (n=208) AA/AC/CC	T 52,9% , A 47,1%	150/50/8 72/24/4%	0.4
<i>TGFBI Arg25Pro</i> (n=207) ArgArg/ArgPro/ProPro	A 26,3%, C 73,7%	185/20/2 89/10/1%	0.89
<i>IL8 A(-252)T</i> (n=208) AA/AT/TT	A 58,3%, G 41,7%	49/98/61 24/47/29%	0.34
<i>IL10 C(-592)A</i> (n=208) CC/CA/AA	C 55,3%, T 44,7%	112/82/14 54/39/7%	0.84
<i>IL10 A(-1082)G</i> (n=206) AA/AG/GG	G 53,6%, T 46,4%	73/94/39 35/45/19%	0.68
<i>IL8 rs2227306</i> (n=208) CC/CT/TT	G 53,1%, C 46,9%	64/102/42 31/49/20%	0.12
<i>IL8 rs2227307</i> (n=208) GG/GT/TT	G 96,6%, A 3,4%	61/101/46 29/49/22%	0.62

Таблица 7.

Мультипликативная модель наследования аллелей (тест χ^2 , df=1) для полиморфного маркера *G(-174)C* гена *IL-6*

Аллели	ХОБЛ с МА	ХОБЛ без МА	χ^2	p	ОШ	
	n=52	n=156			значение	95% ДИ
Аллель C	0.587	0.429	7.73	0.005	1.88	1.20-2.96
Аллель G	0.413	0.571			0.53	0.34-0.83

Таблица 8.

Распределения частот генотипов полиморфных маркеров в зависимости от наличия МА

Полиморфные маркеры	ХОБЛ без МА	ХОБЛ с МА	p
<i>IL-6 G(-174)C</i> (n=208) CC/CG/GG	35/ 64 /57 22,4/41/36,5%	16/ 29 /7 30,8/55,8/13,5%	0,008
<i>IL-6 G(-174)C</i> (n=208) [GG/CG+CC]	57/99 36,5/63,5%	7/45 13,5/86,5%	0,002
<i>IL-6 G(-174)C</i> (n=208) [GG+CG/CC]	121/35 77,6/22,4%	36/16 69,2/30,8%	нд
<i>TNF G(-238)A</i> (n=207) GG/GA/AA	145/10 93,5/6,5%/0%	48/4 92,3/7,7%/0%	нд
<i>TNF G(-308)A</i> (n=205) GG/GA/AA	112/ 37 /5 72,7/24/3,2%	41/ 10 /0 80,4/19,6/0%	нд
<i>IL-10 C(-819)T</i> (n=208) CC/CT/TT	80/ 66 /10 51,3/42,3/6,4%	31/17 /4 69,6/32,7/7,7%	нд
<i>IL-6R A(+358)C</i> (n=207) AA/AC/CC	68/67/20 43,9/43,2/12,9%	23/21/8 44,2/40,4/15,4%	нд
<i>IL-2 A(-330)C</i> (n=208) AA/AC/CC	68/71/17 43,6/45,5/10,9%	26/21/5 50/40,4/9,6%	нд
<i>TNF A(-863)C</i> (n=208) AA/AC/CC	115/36/5 74/23/3%	35/14/3 67/27/6%	нд
<i>TGFBI Arg25Pro</i> (n=207) ArgArg/ArgPro/ProPro	137/16/2 89/10/1%	48/8/0 92/8/0%	нд
<i>IL8 A(-252)T</i> (n=208) AA/AT/TT	37/73/46 24/47/29%	12/25/15 23/48/29%	нд
<i>IL10 C(-592)A</i> (n=208) CC/CA/AA	81/65/10 52/42/6%	31/17/4 60/33/7%	нд
<i>IL10 A(-1082)G</i> (n=206) AA/AG/GG	56/72/26 36/47/17%	17/22/13 33/42/25%	нд
<i>IL8 rs2227306</i> (n=208) CC/CT/TT	49/76/31 31/49/20%	15/26/11 29/50/21%	нд
<i>IL8 rs2227307</i> (n=208) GG/GT/TT	46/75/35 30/48/22%	15/26/11 29/50/21%	нд

Таблица 9.

Общая модель наследования для полиморфного маркера *G(-174)C* гена *IL-6*
(тест χ^2 , df=2)

Генотипы	ХОБЛ с МА	ХОБЛ без МА	χ^2	p	ОШ	
	n=52	n=156			значение	95% ДИ
Генотип C/C	0.308	0.224	9.75	0.008	1.54	0.76-3.09
Генотип C/G	0.558	0.410			1.81	0.96-3.41
Генотип G/G	0.135	0.365			0.27	0.11-0.64

Параметрами, ассоциированными с МА по данным однофакторного регрессионного анализа – анамнестические, инструментальные, генетические стали: анамнез ИБС, СН в анамнезе, КДО, КСО, объемы ЛП и ПП, диаметр ПЖ в диастолу, время ускорения в выносящем тракте ПЖ, носительство аллеля *C* полиморфного маркера *G(-174)C* гена *IL-6* (таблица 10).

Таблица 10.

Данные однофакторного регрессионного анализа для больных ХОБЛ без МА и ХОБЛ с МА (n=208)

Параметр	Однофакторный анализ		
	ОШ	ДИ	p
ИБС	2,96	1,53-5,73	0,001
СН в анамнезе	3,42	1,72-6,82	<0,0001
КДО, см	1,01	1,002-1,02	0,014
КСО, см	1,01	1,0001-1,02	0,026
Объем ЛП, мл	1,04	1,02-1,05	<0,0001
Объем ПП, мл	1,03	1,02-1,04	<0,0001
диаметр ПЖ в диастолу, мм	1,8	1,08-3,05	0,024
Время ускорения потока в выносящем тракте ПЖ, мсек	0,99	0,98-1,0	0,035
<i>IL-6 G(-174)C [GG/CG+CC]</i>	3,7	1,57-8,75	0,003

Измерение уровня маркеров фиброза и воспаления у больных ХОБЛ в зависимости от наличия МА

TGF-β1. У 167 пациентов был измерен уровень маркера фиброза TGF-β1. При сравнении значений сохранялся принцип деления на пациентов с ХОБЛ без МА и ХОБЛ с МА. Группы не отличались по большинству показателей за исключением: анамнеза ИБС – 39% для ХОБЛ без МА vs 65,9% для ХОБЛ с МА, (p=0,002), декомпенсации СН в анамнезе – 44,7% для ХОБЛ без МА vs 70,5% для ХОБЛ с МА, (p=0,003). Группы были сопоставимы по степени бронхообструкции ОФВ1 47,7±14,75% для больных ХОБЛ и 50,4±15,80% для больных ХОБЛ с МА, (p>0,05). При сравнении ЭхоКГ показателей выявлено достоверное различие объема ЛП – 53 мл (43;72) vs 84,5 мл (54,2;102,9), (p<0,0001); объема ПП – 45мл (36;58) vs 64,2 мл (48,5;85,7), (p<0,0001); диаметра НПВ – 1,6 см (1,5;1,85) vs 1,8 см (1,6;1,9), (p=0,018) в сторону увеличения последних в группе больных ХОБЛ с МА. А также отличалось время ускорения потока в выносящем тракте ПЖ – 102,6±30,93 мсек vs 88,3±30,29 мсек, (p=0,01), которое было достоверно больше в группе больных ХОБЛ без МА.

Концентрация TGF-β1 в сыворотке превышала нормальные значения среди всех 167 пациентов – 17871 пг/мл (11847; 30081) (таблица 11). Сравнимые группы ХОБЛ без МА и ХОБЛ с МА не отличались по уровню концентрации TGF-β1, данный маркер

превышал нормальные значения - 17835 пг/мл (12102; 31416) для больных ХОБЛ без МА и 18193 пг/мл (10445; 27528) для больных ХОБЛ с МА, ($p>0,05$) (таблица 12). Концентрация TGF- β 1 не зависела от степени тяжести бронхообструкции при делении всех больных по показателю ОФВ1 $<50\%$ и $>50\%$: ОФВ1 $<50\%$ 19767 пг/мл (12134;34483) и ОФВ1 $>50\%$ 17310 пг/мл (11757; 28036), ($p>0,05$) (таблица 11), также не получено статистически значимого изменения концентрации TGF- β 1 в зависимости от ОФВ1 и внутри групп ХОБЛ без МА и ХОБЛ с МА, однако отмечена тенденция к увеличению концентрации TGF- β 1 у больных с ОФВ1 $< 50\%$ внутри группы ХОБЛ с МА (таблица 12). Не обнаружено взаимосвязи изменения концентрации TGF- β 1 с увеличением объема ЛП при делении пациентов по объему ЛП ≤ 60 мл и > 60 мл, как для всех больных - 19275 пг/мл (12354; 31313) для пациентов с объемом ЛП ≤ 60 мл и 17344 пг/мл (11723; 29654) соответственно для пациентов с объемом ЛП > 60 мл, ($p>0,05$) (таблица 11), так и внутри групп ХОБЛ без МА и ХОБЛ с МА (таблица 12).

Таблица 11.

Концентрации TGF- β 1 у больных ХОБЛ в зависимости от ОФВ1 и объема ЛП

Параметр	TGF- β 1 пг/мл	p
Все пациенты (n=167)	17871 (11847; 30081)	-
ОФВ1 $< 50\%$	19767 (12134;34483)	нд
ОФВ1 $> 50\%$	17310 (11757; 28036)	
Объем ЛП ≤ 60 мл	19275 (12354; 31313)	нд
Объем ЛП > 60 мл	17344 (11723; 29654)	

Таблица 12.

Концентрации TGF- β 1 у больных ХОБЛ в зависимости от наличия у них МА с учетом ОФВ1 и объема ЛП

Параметр	ХОБЛ без МА (n=123)	ХОБЛ с МА (n=44)	p
	1	2	
Концентрация TGF- β 1, пг/мл	17835 (12102; 31416)	18193 (10445; 27528)	нд
Концентрация TGF- β 1 при ОФВ1 $<50\%$ (3)	19350 (11847; 33552)	24873 (13302; 37770)	нд
Концентрация TGF- β 1 при ОФВ1 $>50\%$ (4)	17835(12354; 29517)	16149 (8448;23160)	нд
p (3-4)	нд	нд (0,055)	
Объем ЛП ≤ 60 , мл (5)	18561 (12354; 32313)	20169 (11904; 33927)	нд
Объем ЛП > 60 , мл (6)	17713 (12214; 31116)	17070 (9402; 25780)	нд
p (5-6)	нд	нд	

Также не установлено достоверной взаимосвязи между повышением концентрации TGF- β 1 и носительством генотипов полиморфного маркера *Arg25Pro* гена *TGF- β 1* (рисунок 3).

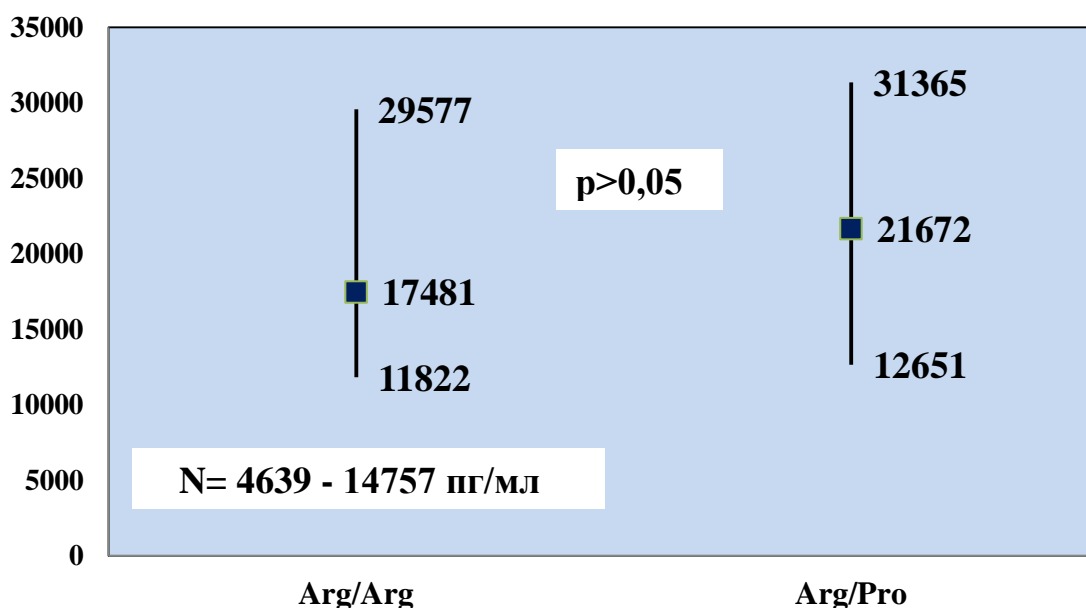


Рис. 3 Концентрация TGF- β 1 в зависимости от генотипов полиморфного маркера *Arg25Pro* гена *TGF- β 1*

Таким образом, у больных ХОБЛ средняя концентрация TGF- β 1 повышена. Изменение концентрации не связано с наличием МА, а также со степенью бронхообструкции и увеличением объема ЛП.

СРБ. У 156 пациентов из 208 был измерен маркер воспаления СРБ. При сравнении значений сохранялся принцип деления пациентов на группы ХОБЛ без МА и ХОБЛ с МА. Полученные группы не отличались по большинству показателей за исключением: анамнеза ИБС - 36% для ХОБЛ без МА vs 61% для ХОБЛ с МА, ($p=0,018$), декомпенсации СН в анамнезе - 37% для ХОБЛ без МА vs 67% для ХОБЛ с МА, ($p=0,004$). Группы были сопоставимы по степени бронхообструкции ОФВ1 - $48,2 \pm 15,22$ % для больных ХОБЛ без МА и $53,1 \pm 15,46$ % для больных ХОБЛ с МА, ($p > 0,05$). При сравнении ЭхоКГ показателей выявлено достоверное различие КДР - $4,68 \pm 0,695$ см vs $4,98 \pm 0,647$ см, ($p=0,023$); КСР - 3,2 см (2,7;3,6) vs 3,4 см (3,1;4,1), ($p=0,002$); КДО - 98 мл (83;125) vs 118 мл (95;151), ($p=0,012$); КСО - 39 мл (30;54) vs 52 мл (38;83), ($p=0,004$); объема ЛП - 53 мл (43;76) vs 80 мл (61;105), ($p < 0,0001$); объема ПП - 46 мл (35;60) vs 70 мл (50;104), ($p < 0,0001$); диаметра НПВ - 1,65 см (1,5;1,9) vs 1,8 см (1,6;2,1), ($p=0,003$) в сторону увеличения последних в группе больных ХОБЛ с МА. А так же отличалась ФВ -

62% (53;68) vs 56% (45;64), ($p=0,017$) была достоверно больше в группе больных ХОБЛ без МА.

Концентрация СРБ в сыворотке превышала нормальные значения среди всех 156 пациентов - 6 мг/л (3;12) (таблица 13). Сравнимые группы ХОБЛ без МА и ХОБЛ с МА не отличались по уровню концентрации СРБ, в обеих группах данный маркер превышал нормальные значения - 5 мг/л (2,6;10,5) для больных ХОБЛ без МА и 7,5 мг/л (4,0;15) для больных ХОБЛ с МА, ($p>0,05$) (таблица 14).

Таблица 13.

Концентрации СРБ у больных ХОБЛ в зависимости от степени бронхообструкции

Параметр	Концентрация СРБ	p
Все пациенты (n=156)	6 (3;12)	
ОФВ1 < 50%	5,2 (2,8;10,3)	нд
ОФВ1 > 50%	7,1 (3,1;12,6)	

Концентрация СРБ не зависела от степени тяжести бронхообструкции при делении всех больных по показателю ОФВ1 <50% и >50%: ОФВ1<50% - 5,2 мг/л (2,8;10,3) и ОФВ1>50% - 7,1 мг/л (3,1;12,6), ($p>0,05$) (таблица 14), также не обнаружено статистически значимого изменения концентрации СРБ в зависимости от ОФВ1 внутри группы ХОБЛ без МА. Выявлена более высокая концентрация СРБ в группе больных ХОБЛ с МА по сравнению с больными ХОБЛ без МА при ОФВ1 <50% - 14,4 мг/л (9,65;21) vs 5,9 мг/л (2,5;10,7), соответственно ($p=0,008$), также сохранялась достоверная разница концентрации маркера внутри группы ХОБЛ с МА в зависимости от ОФВ1 - 14,4 мг/л (9,65;21) при ОФВ1<50% и 5,5 мг/л (3,2;7,6) при ОФВ1 >50%, ($p=0,007$) (табл. 14). В связи с чем отдельно проведен анализ группы пациентов с тяжелым ХОБЛ (ОФВ1<50%) n=71 (n=58 ХОБЛ без МА, n=13 ХОБЛ с МА). В полученных группах проведен сравнительный анализ по всем параметрам, оцениваемым в большой выборке. При однофакторном регрессионном анализе ассоциации концентрации СРБ с наличием МА не выявлено, параметры сохранившие ассоциацию с МА по данным однофакторного регрессионного анализа при проведении многофакторного анализа методом логистической регрессии не имели независимой ассоциации с МА. В связи с чем изменения концентрации СРБ у больных ХОБЛ с МА при ОФВ1<50% не рассматривали как статистически значимые, вероятнее всего это обусловлено небольшой выборкой для анализа.

Сравнение концентрации СРБ у больных ХОБЛ в зависимости от наличия МА с учетом ОФВ1

Параметр	ХОБЛ без МА (1) (n=123)	ХОБЛ с МА (2) (n=33)	p (1-2)
Концентрация СРБ, мг/л	5 (2,6;10,5)	7,5 (4,0;15)	нд
Концентрация СРБ при ОФВ1<50% (3)	5,9 (2,5;10,7)	14,4 (9,65;21)	0,008
Концентрация СРБ при ОФВ1>50% (4)	4,8 (2,6;11)	5,5 (3,2;7,6)	нд
p(3-4)	нд	0,007	

Таким образом, у больных ХОБЛ средняя концентрация СРБ повышена. Изменение концентрации не связано с наличием МА, а также со степенью бронхообструкции

Результаты многофакторного анализа. Параметры, ассоциированные с МА по данным однофакторного регрессионного анализа: анамнестические, инструментальные, генетические (таблица 10) были включены в многофакторный анализ, проводимый методом логистической регрессии. Независимыми факторами МА явились: объем ЛП - ОШ 1,02, ДИ 1,004-1,042, ($p=0,018$), объем ПП - ОШ 1,03, ДИ 1,003-1,04, ($p=0,019$) и носительство аллеля С полиморфного маркера *G(-174)C* гена *IL-6* - ОШ 7,48, ДИ 1,7-14,43, ($p=0,003$) (рисунок 4).

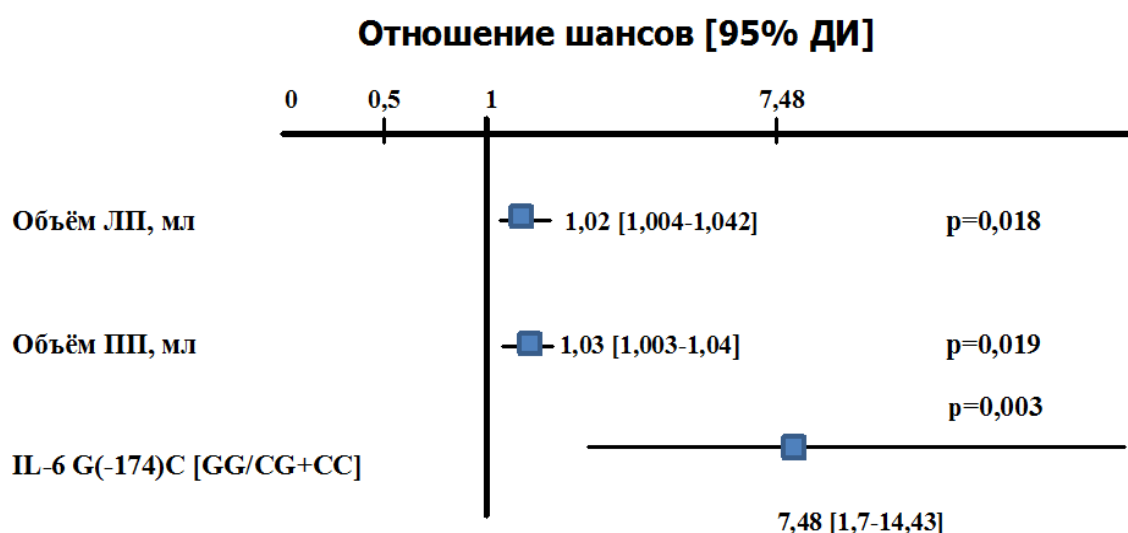


Рис. 4 Параметры, независимо ассоциированные с МА по результатам многофакторного анализа методом логистической регрессии

При многофакторном анализе методом логистической регрессии с поправкой на возраст и пол, по-прежнему факторами независимо ассоциированными с МА явились: объем ЛП - ОШ 1,02, ДИ 1,002-1,043, ($p=0,029$), объем ПП - ОШ 1,03, ДИ 1,008-1,054,

($p=0,009$) и носительство аллеля *C* полиморфного маркера *G(-174)C* гена *IL-6* - ОШ 4,93, ДИ 1,5-16,13, ($p=0,008$) (таблица 15, рисунок 5).

Таблица 15.

Многофакторный анализ в группах в зависимости от наличия МА с поправкой на возраст и пол ($n=208$)

Параметр	Многофакторный анализ		
	ОШ	ДИ	p
Возраст, лет	0,98	0,94-1,03	Нд
Пол	2,1	0,56-7,79	Нд
ИБС	2,4	0,96-5,99	Нд
СН в анамнезе	1,24	0,48-3,19	Нд
КДО, см	1,01	0,98-1,03	Нд
КСО, см	0,99	0,96-1,01	Нд
Объем ЛП, мл	1,02	1,002-1,043	0,029
Объем ПП, мл	1,03	1,008-1,054	0,009
диаметр ПЖ в диастолу, мм	0,96	0,402-2,303	нд
Время ускорения потока в выносящем тракте ПЖ, мсек	1,01	0,95-1,08	нд
<i>IL-6 G(-174)C [GG/CG+CC]</i>	4,93	1,5-16,13	0,008

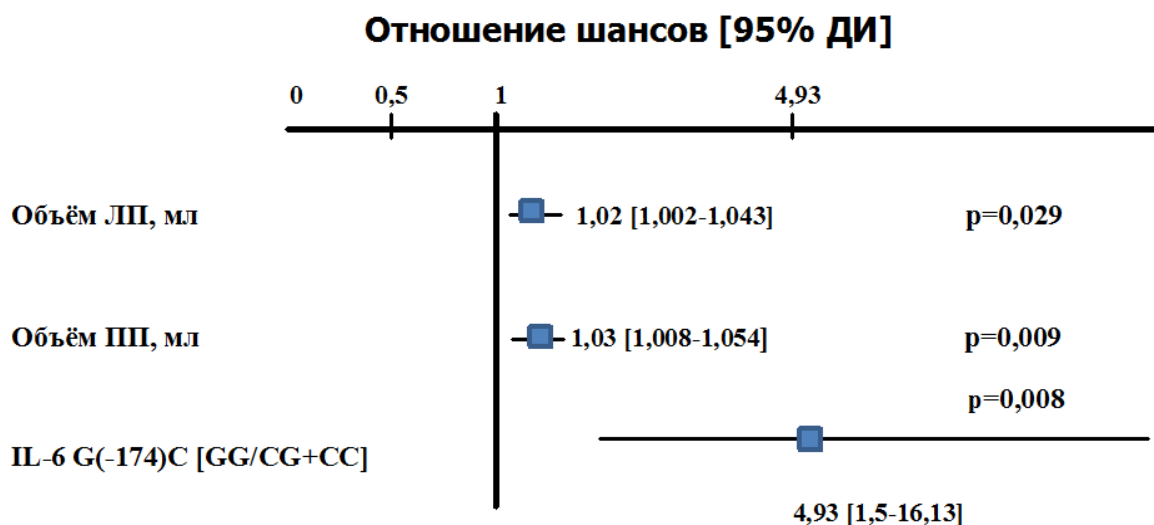


Рис. 5 Параметры, независимо ассоциированные с МА по результатам многофакторного анализа

Таким образом, независимо ассоциированными с МА у больных ХОБЛ оказались объемы ЛП и ПП, а также носительство аллеля *C* полиморфного маркера *G(-174)C* гена *IL-6* (рисунок 5).

В результате проведенного исследования показано, что у больных ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения на фоне выраженной активации процессов воспаления и фиброза, МА развивается примерно в 1 случае из 4. Повышение

концентрации СРБ и TGF- β 1 не влияет на развитие МА, а также не связано со степенью бронхообструкции. Предрасполагают к развитию МА увеличение объема ЛП или ПП, а также носительство аллеля *C* полиморфного маркера *G(-174)C* гена *IL-6*. Степень бронхообструкции не оказывает влияния на развитие МА.

ВЫВОДЫ

1. Наличие мерцательной аритмии у больных хронической обструктивной болезнью легких не ассоциировано со степенью тяжести бронхообструкции.
2. У больных хронической обструктивной болезнью легких увеличение объемов левого или правого предсердий является независимым фактором, ассоциированным с мерцательной аритмией.
3. У больных хронической обструктивной болезнью легких носительство аллеля *C* полиморфного маркера *G(-174)C* гена *интерлейкина-6* является независимым фактором, ассоциированным с мерцательной аритмией. Полиморфизмы генов *интерлейкина-2*, *рецептора интерлейкина-6*, *интерлейкина-8*, *интерлейкина-10*, *фактора некроза опухоли*, *трансформирующего фактора роста- β 1* не имеют взаимосвязи с мерцательной аритмией в данной группе больных.
4. Концентрация трансформирующего фактора роста- β 1 и С-реактивного белка повышена у больных хронической обструктивной болезнью легких, но не ассоциирована с наличием мерцательной аритмии и степенью бронхообструкции.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

У больных ХОБЛ в стандартные обследования рекомендуется включение ЭхоКГ. При регистрации увеличения объема ЛП или ПП целесообразно назначение суточного ХМЭКГ для раннего выявления МА.

У больных ХОБЛ целесообразно проведение генотипирования для выявления носительства аллеля *C* полиморфного маркера *G(-174)C* гена *IL-6*, наличие которого в данной группе больных требует дополнительно кардиологического обследования для выявления МА и предупреждения тромбоэмболических осложнений в случае ее выявления.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Волчкова Е.А., Никитин А.Г., Зотова И.В., Затеищикова А.А., Шаврин И.В., Сафарян В.И., Носиков В.В., Затеищиков Д.А. Ассоциация мерцательной аритмии у больных хронической обструктивной болезнью легких с полиморфизмом гена интерлейкина-6 // Кардиология. – 2015.– №11. – С. 32-37.
2. Волчкова Е.А., Затеищиков Д.А. Генетические особенности факторов воспаления и фиброза – возможный общий путь формирования предрасположенности к мерцательной аритмии и хронической обструктивной болезни легких // Кардиология. – 2015. – № 12. – С. 51-59.
3. Волчкова Е.А., Затеищикова А.А., Шаврин И.В., Сафарян В.И., Иванова Л.А., Затеищиков Д.А. Мерцательная аритмия у больных хронической обструктивной болезнью легких не ассоциирована с повышением концентрации С-реактивного белка. Материалы X Национального конгресса терапевтов. 14-16 октября 2015г., Москва, Россия, стр. 39-40.