6. Statisticheskie materialy MJu RF GUIN [Statistical materials MDPE MJ RF]. Sostojanie zdorov'ja kontingentov, soderzhashhihsja v uchrezhdenijah ugolovno–ispolnitel'noj sistemy Rossijskoj Federacii v 2002 godu [Status contingents health contained in the institutions of the penal system of the Russian Federation in 2002]. Moskva: Medicinskoe upravlenie [Moscow: Medical Management]. 2003; 107 p.

© И.С. Шпагин, О.С. Котова, Т.И. Поспелова, О.Н. Герасименко, Л.А. Шпагина, М.А. Ермакова, 2016

УДК 616.24-036.12:616.12-008.331.1 DOI: 10.20969/VSKM.2016.9(4).56-65

ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ: КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

***ШПАГИН ИЛЬЯ СЕМЕНОВИЧ**, канд. мед. наук, ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 630084, Новосибирск, ул. Ползунова, 21, тел. +7(383) 279-99-45, e-mail: mkb-2@yandex.ru*
***КОТОВА ОЛЬГА СЕРГЕЕВНА**, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 630084, Новосибирск, ул. Ползунова, 21, тел. +7(383) 279-99-45, e-mail: ok526@yandex.ru*
***ПОСПЕЛОВА ТАТЬЯНА ИВАНОВНА**, докт. мед. наук, профессор, проректор по научной работе, зав. кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 630084, Новосибирск, ул. Ползунова, 21, тел. +7(383) 279-99-45, e-mail: mkb-2@yandex.ru*
***ГЕРАСИМЕНКО ОКСАНА НИКОЛАЕВНА**, докт. мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 630084, Новосибирск, ул. Ползунова, 21, тел. +7(383) 279-99-45, e-mail: mkb-2@yandex.ru*
***ШПАГИНА ЛЮБОВЬ АНАТОЛЬЕВНА**, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии и медицинской реабилитации ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 630084, Новосибирск, ул. Ползунова, 21, тел. +7(383) 279-99-45, e-mail: mkb-2@yandex.ru*
***ЕРМАКОВА МАРГАРИТА АЛЕКСАНДРОВНА**, докт. мед. наук, ассистент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 630084, Новосибирск, ул. Ползунова, 21, тел. +7(383) 279-99-45, e-mail: mkb-2@yandex.ru*

Реферат. ***Цель исследования*** — выявить фенотипические особенности хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в сочетании с артериальной гипертензией (АГ), оценить ассоциацию коморбидности с однонуклеотидным полиморфизмом (ОНП) M235T гена AGT ангиотензиногена, ОНП A1166C гена ATGR1 рецептора 1-го типа ангиотензина II, инсерционно-делеционным полиморфизмом I/D гена ACE ангиотензинпревращающего фермента. ***Материал и методы.*** Одноцентровое проспективное наблюдательное исследование. Больных (*n*=403) включали параллельно в четыре страты: ХОБЛ в сочетании с АГ, только ХОБЛ, только АГ, контрольная группа — здоровые. Страты сопоставимы по возрасту, полу, доле курильщиков. Период наблюдения — 10 (4,5—12,5) лет. Первый этап исследования — сравнение фенотипических характеристик ХОБЛ в сочетании с АГ и ХОБЛ без АГ. Второй этап — кластерный анализ по К-средним каждой страты и характеристика кластеров. Третий этап — ассоциативное генетическое исследование. Уровень значимости — *p*=0,05, количественные переменные — медиана и межквартильный интервал. ***Результаты и их обсуждение.*** ХОБЛ, коморбидная с АГ, отличалась от ХОБЛ без АГ большей тяжестью одышки, значительной легочной гипертензией (ЛГ) — среднее давление в легочной артерии (СДЛА) составило 38 мм рт.ст. (34—52 мм рт.ст.), эндотелиальной дисфункцией и повышением ангиотензина II сыворотки при одинаковой тяжести бронхообструкции и гиперинфляции легких. Кластерный анализ выявил в страте ХОБЛ и АГ субфенотип, характеризующийся редкими обострениями, меньшим ОФВ$_1$, но тяжелой одышкой — mMRC 3 (3—3), выраженной ЛГ — СДЛА 54 мм рт.ст.(48—65 мм рт.ст.), наибольшей концентрацией ангиотензина II. ХОБЛ, коморбидная с АГ, и ее субфенотип ассоциированы с ОНП M235T гена AGT, ОНП A1166C гена ATGR1, инсерционно-делеционным полиморфизмом I/D гена ACE. ***Выводы.*** ХОБЛ, коморбидная с АГ, может рассматриваться как отдельный фенотип. В группе ХОБЛ, коморбидной с АГ, выделяется субфенотип с редкими обострениями и выраженной ЛГ, патогенетической основой которого может быть гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, особенно в условиях генетической предрасположенности.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, артериальная гипертензия, фенотип, легочная гипертензия.
Для ссылки: Хроническая обструктивная болезнь легких в сочетании с эссенциальной артериальной гипертензией: клинико-функциональные и молекулярно-генетические особенности / И.С. Шпагин, О.С. Котова, Т.И. Поспелова [и др.] // Вестник современной клинической медицины. — 2016. — Т. 9, вып. 4. — С.56—65.

CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE COMORBID WITH ARTERIAL HYPERTENSION: CLINICAL, FUNCTIONAL, MOLECULAR AND GENETIC FEATURES

SHPAGIN ILIA S., *C. Med. Sci., assistant of professor of the Department of internal medicine and hematology of Novosibirsk State Medical University, Russia, 630084, Novosibirsk, Polzunov str., 21, tel. +7(383) 279-99-45, e-mail: mkb-2@yandex.ru*
KOTOVA OLGA S., *C. Med. Sci., associate professor of the Department of internal medicine and medical rehabilitation of Novosibirsk State Medical University, Russia, 630084, Novosibirsk, Polzunov str., 21, tel. +7(383) 279-99-45, e-mail: ok526@yandex.ru*
POSPELOVA TATYANA I., *D. Med. Sci., professor, pro-rector for scientific work, Head of the Department of internal medicine and hematology of Novosibirsk State Medical University, Russia, 630084, Novosibirsk, Polzunov str., 21, tel. +7(383) 279-99-45, e-mail: mkb-2@yandex.ru*
GERASIMENKO OKSANA N., *D. Med. Sci., professor of the Department of internal medicine and medical rehabilitation of Novosibirsk State Medical University, Russia, 630084, Novosibirsk, Polzunov str., 21, tel. +7(383) 279-99-45, e-mail: mkb-2@yandex.ru*
SHPAGINA LUBOV A., *D. Med. Sci., professor, Head of the Department of internal medicine and medical rehabilitation of Novosibirsk State Medical University, Russia, 630084, Novosibirsk, Polzunov str., 21, tel. +7(383) 279-99-45, e-mail: mkb-2@yandex.ru*
ERMAKOVA MARGARITA A., *D. Med. Sci., assistant of professor of the Department of internal medicine and medical rehabilitation of Novosibirsk State Medical University, Russia, 630084, Novosibirsk, Polzunov str., 21, tel. +7(383) 279-99-45, e-mail: mkb-2@yandex.ru*

Abstract. ***Aim.*** To investigate chronic obstructive pulmonary disease (COPD) comorbid with arterial hypertension as a phenotype and to assess the association of polymorphisms M235T of the angiotensinogen gene, A1166C of the angiotensin II type 1 receptor gene and I/D (insertion/deletion) of the ACE gene with COPD and arterial hypertension comorbidity development. ***Material and methods.*** It was a single center prospective observational study. A total of 403 patients were included in four strata: COPD with arterial hypertension, COPD without arterial hypertension, arterial hypertension without COPD and healthy controls. The strata were comparable in the means of age, sex and number of smokers. Duration of the study was 10 (4,5—12,5) years. COPD strata were compared by the signs of disease. K-means clustering was performed for each stratum. Genetic risk of COPD and arterial hypertension comorbidity was assessed by logistic regression. Data is present as median and quartiles. ***Results and discussion.*** COPD and arterial hypertension were characterized by higher dyspnea severity, pulmonary hypertension (PH) of moderate severity [mean pulmonary artery pressure (mPAP) was 38 (34—52) mmHg], endothelial dysfunction and high angiotensin II serum level whereas severity of airflow limitation and lung hyperinflation were the same. Cluster analysis revealed a subgroup in COPD and arterial hypertension stratum characterized by low exacerbation rate, higher FEV1 and severe dyspnea, severe PH [mPAP 54 (48—65) mmHg] and highest angiotensin II level. COPD comorbid with arterial hypertension and its subgroup was associated with all assessed polymorphisms. ***Conclusion.*** COPD comorbid with arterial hypertension can be considered a distinct phenotype with genetic susceptibility. Hypothetically, renin-angiotensin-aldosterone system plays an important role in pathogenesis of this phenotype.
Key words: chronic obstructive pulmonary disease, arterial hypertension, phenotype, pulmonary hypertension.
Forreference: Shpagin IS, Kotova OS, Pospelova TI, Gerasimenko ON, Shpagina LA, Ermakova MA. Chronic obstructive pulmonary disease comorbid with arterial hypertension — clinical, functional, molecular and genetic features. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2016; 9 (4): 56—65.

Введение. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — одно из наиболее распространенных хронических неинфекционных заболеваний; в настоящее время это третья причина заболеваемости и смертности среди взрослого населения [1]. Являясь единой нозологической формой, ХОБЛ в то же время характеризуется значительной гетерогенностью проявлений [1—3], что нашло отражение в понятии фенотип. Фенотип — это любой признак, который позволяет отличить одну группу больных ХОБЛ от другой, связанный со значимыми исходами болезни. Фенотипы ХОБЛ требуют различного подхода к лечению и ведению больных [4], что определяет актуальность их исследований. Коморбидность — наличие у больного одновременно двух и более нозологических форм, патогенетически взаимосвязанных [5], что модифицирует течение ХОБЛ и влияет на прогноз [2, 3, 5], следовательно, может рассматриваться как фенотипический признак. Распространенность коморбидности при ХОБЛ значительна — до 90%, при этом среднее число заболеваний у одного пациента составляет 4 ± 2,04 [6]. Одно из наиболее частых коморбидных состояний при ХОБЛ — артериальная гипертензия (АГ) [5 — 8], распространенность которой оценивается выше 40% [6, 8]. Частое сочетание и взаимодействие этих заболеваний может быть объяснено несколькими причинами, но главная — это наличие общих звеньев патогенеза [5]. Воспаление в ткани легкого при ХОБЛ приводит к выбросу в системную циркуляцию молекул, обладающих провоспалительным, профиброзным, прокоагулянтным, вазоконстрикторным эффектами, способностью модифицировать функцию эндотелия, что создает условия для стойкого повышения артериального давления (АД) [8]. С другой стороны, гиперактивация нейрогормональных систем, таких как ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), характерная для АГ, также не безразлична для легких и может вмешиваться в воспаление, индуцированное экзогенными частицами, а также в процесс ремоделирования паренхимы и бронхиол. Ангиотензин II через рецепторы 1-го типа

способствует активации в легких иммунокомпетентных клеток и выбросу провоспалительных цитокинов [интерлейкина 6, фактора некроза опухоли альфа (TNFα), моноцитарного хемотаксического фактора 1], индуцирует пролиферацию фибробластов, апоптоз эпителия бронхов, активирует процессы оксидативного стресса [9]. Существуют и другие причины частого сочетания АГ и ХОБЛ, в частности, общность эпидемиологических характеристик (чаще болеют лица пожилого возраста) и факторов риска (курение), но именно взаимодействие на молекулярном уровне позволяет объяснить не только одновременное существование, но и модификацию течения обоих заболеваний. Так, при исследовании больных ХОБЛ когорты ECLIPSE наличие АГ было ассоциировано с большей тяжестью одышки, меньшей тяжестью эмфиземы и худшими результатами теста 6-минутной ходьбы (ТШХ) [8]. Несмотря на доказанный факт клинической значимости сочетания АГ и ХОБЛ, фенотип ХОБЛ, коморбидной с АГ, изучен недостаточно и необходимо дальнейшее исследование проблемы.

Артериальная гипертензия и ХОБЛ — заболевания с генетической предрасположенностью, которую составляют множество генов, их сочетания, межгенные взаимодействия и эпигенетические процессы. При взаимодействии «неблагоприятных» генетических и внешних факторов риска формируется болезнь [10, 11]. Большинство исследований в области генетики АГ или ХОБЛ сконцентрированы на одном заболевании, однако, учитывая патогенетическую связь заболеваний на молекулярном уровне, актуальны исследования генетических основ формирования именно коморбидного состояния.

Цель исследования — выявить фенотипические особенности хронической обструктивной болезни легких в сочетании с артериальной гипертензией, оценить ассоциацию коморбидности с однонуклеотидным полиморфизмом M235T гена AGT ангиотензиногена, ОНП A1166C гена ATGR1 рецептора 1-го типа ангиотензина II, инсерционно-делеционным полиморфизмом I/D гена ACE ангиотензинпревращающего фермента.

Материал и методы. Проведено одноцентровое проспективное обсервационное исследование. Больных, наблюдавшихся в амбулаторном консультативно-диагностическом центре ГБУЗ НСО ГКБ № 2, включали параллельно в четыре страты: первая — больные ХОБЛ с АГ (*n*=103), вторая страта — больные ХОБЛ без АГ (*n*=101), третья — больные АГ без ХОБЛ (*n*=99), четвертая страта — контрольная группа, условно здоровые лица (*n*=100). Критерии включения и исключения в исследование представлены в *табл. 1*.

Диагноз ХОБЛ устанавливали на основании критериев GOLD-2011 [3]: соотношение постбронходилататорного объема форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$) к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) ≤ 0,7. Артериальную гипертензию диагностировали на основании критериев ESH/ESC-2013: по результатам суточного мониторирования АД среднесуточное АД ≥ 135/85 мм рт.ст. [12]. Дизайн исследования и план характеристики фенотипа ХОБЛ представлены на *рис. 1*. Исходная характеристика больных — в *табл. 2*.

Обследование, наблюдение и лечение больных осуществляли в соответствии с действующими рекомендациями [2, 3, 7, 12]. Всем больным выполнены физикальное исследование, суточное мониторирование АД («Кардиотехника-04-АД-1», Россия), спирография согласно стандарту ATS/ERS 2005 [13] с определением постбронходилататорных $ОФВ_1$/ФЖЕЛ и $ОФВ_1$ (спирограф «MicroLab CareFusion», США), бодиплетизмография с определением функциональной остаточной емкости легких (ФОЕ), определение диффузионной способности легких (DLco) (бодиплетизмограф «Q-box», Германия), допплерэхокардиография с расчетом среднего давления в легочной артерии (СДЛА), размеров правого желудочка (ПЖ), толщины передней стенки ПЖ, с расчетом

Таблица 1

Критерии включения и исключения в исследование

Критерии включения	Критерии исключения
1. В первую страту вошел диагноз ХОБЛ, соответствующий критериям GOLD-2011 [3], и одновременно диагноз эссенциальной АГ, соответствующий критериям ESH/ESC-2013 [12], во вторую страту — диагноз ХОБЛ, соответствующий критериям GOLD-2011 [3], и отсутствие диагноза АГ, в третью страту — диагноз АГ, соответствующий критериям ESH/ESC-2013 [12], и отсутствие диагноза ХОБЛ [3], в четвертую — отсутствие острых или хронических заболеваний либо значимых врожденных дефектов. 2. Средняя тяжесть и тяжелое ограничение воздушного потока по GOLD для больных ХОБЛ [3]. 3. Мужчины и женщины в возрасте от 18 до 80 лет. 4. Информированное согласие на участие в исследовании	1. Отсутствие информированного согласия больного. 2. Другие, кроме ХОБЛ, заболевания бронхолегочной системы, за исключением простого хронического бронхита (бронхиальная астма как основной диагноз, туберкулез легких, бронхоэктатическая болезнь, муковисцидоз, интерстициальные болезни легких). 3. Состояния, кроме ХОБЛ, сопровождающиеся развитием эозинофилии. 4. Другие, кроме ХОБЛ, воспалительные заболевания (включая аутоиммунные и активные очаги хронической инфекции, паразитозы). 5. ВИЧ-инфекция. 6. Рак легкого или злокачественное новообразование любой другой локализации. 7. Профессиональные заболевания органов дыхания. 8. Вторичная артериальная гипертензия. 9. Левожелудочковая сердечная недостаточность стадии IIA, IIB, III. 10. Неспособность понимать и выполнять требования протокола исследования. 11. Наличие противопоказаний к диагностическим процедурам, предусмотренным протоколом исследования

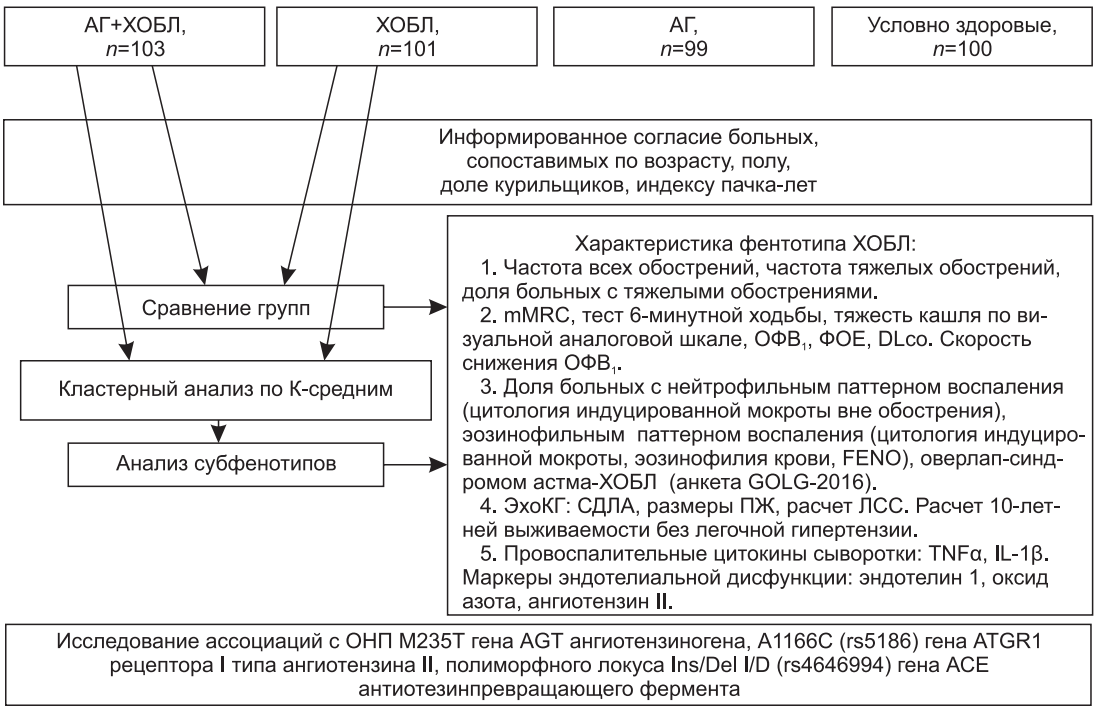

Рис. 1. Дизайн исследования

Таблица 2

Исходная характеристика больных

Показатель	АГ+ХОБЛ, *n*=103	ХОБЛ, *n*=101	АГ, *n*=99	Контроль, *n*=100	*p*
Пол: мужчины, % женщины, %	 70 33	 75 26	 67 32	 68 32	0,2
Возраст, *лет*	65 (49—76)	66 (47—75)	68 (45—76)	67 (45—76)	0,8
Длительность АГ, *лет*	12 (1—22)	Не применимо	15 (1—23)	Не применимо	
Тяжесть АГ: 1-я степень, % 2-я степень, % 3-я степень, %	 0 7 93	Не применимо	 0 9 91	Не применимо	
Тяжесть АГ: риск 3, % риск 4, %	 7 93	Не применимо	 9 91	Не применимо	
Длительность ХОБЛ, *лет*	9 (1—15)	11 (1—18)	Не применимо	Не применимо	
$ОФВ_1$, %	62 (55—68)	58 (55—62)	102 (98—107)	104 (95—115)	
Курящие, %	89	85	86	88	0,8
Индекс пачка-лет для курящих	13 (10—16)	14,5 (9—17)	12 (10—15)	12 (9—16)	0,6

легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) (ультразвуковой сканер «Mindray DC-7», Китай), оценка обострений [3], оценка тяжести одышки (вопросник mMRC), тест 6-минутной ходьбы согласно стандарту ATS 2002, оценка тяжести кашля по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), цитологическое исследование индуцированной мокроты, эозинофилия крови, исследование фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе (FENO) [NIOX MINO (Aerocrine AB, Швеция)], оценка соответствия фенотипу оверлап-синдрома астма-ХОБЛ (анкета GOLG-2016) [3]. Твердофазным иммуноферментным методом типа сэндвич (ELISA) в сыворотке крови больных и участников контрольной группы определяли концентрацию TNFα, интерлейкина 1β (ИЛ-1β), ангиотензина II, эндотелина 1 («RnDSystems», США) на иммуноферментном 8-канальном планшетном фотометре «ExpertPlus» фирмы «Asyshitech» (Австрия), стандартная длина волны измерения составила 450 нм, оксид азота исследован биохимическим методом («RnDSystems», США) в микропланшетном формате (детекция), длина волны измерения — 540 нм.

На первом этапе исследования проведено сравнение фенотипических характеристик ХОБЛ в сочетании с АГ и ХОБЛ без АГ. На втором этапе для определения однородности исследуемых групп выполнен кластерный анализ по К-средним каждой страты больных ХОБЛ по следующим параметрам:

частота обострений за 5 лет, ЛСС, СДЛА, размер ПЖ по короткой оси в систолу, mMRC, тяжесть кашля по ВАШ, результаты теста 6-минутной ходьбы, $ОФВ_1$ (%) и снижение $ОФВ_1$ (мл) за год, ФОЕ, DLco, ангиотензин II, эндотелин 1, оксид азота сыворотки. На третьем этапе проведено исследование ассоциаций однонуклеотидного полиморфизма (ОНП) M235T гена AGT ангиотензиногена, ОНП A1166C гена ATGR1 рецептора 1-го типа ангиотензина II, полиморфного локуса Ins/Del I/D гена ACE ангиотензинпревращающего фермента с формированием коморбидной формы АГ в сочетании с ХОБЛ или только АГ, или только ХОБЛ, субфенотипов внутри групп. ДНК из образцов крови выделяли стандартным фенолхлороформным методом, генотипирование выполняли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием праймеров и зондов фирмы «Applied Biosystems» в соответствии с протоколом фирмы-производителя на приборе «AB 7900HT» (Applied Biosystems, США).

Статистическая обработка данных проведена с использованием программы Statistica 9.0. Критический уровень значимости составил p=0,05. Описательная статистика — медиана и межквартильный интервал для количественных и качественных переменных, определены их доли. Для сравнения количественных переменных двух независимых выборок применяли U-критерий Манна—Уитни, при сравнении показателей трех и более групп — метод Крускалла—Уоллиса с последующим попарным сравнением при помощи критерия Данна. Для сравнения качественных переменных двух групп использован критерий χ^2. Оценка десятилетней выживаемости без легочной гипертензии (ЛГ) выполнена методом Каплана—Майера, достоверность различий между группами — логранговый критерий. Кластерный анализ проведен методом К-средних. Ассоциация однонуклеотидных полиморфизмов с формированием коморбидной формы патологии АГ и ХОБЛ, АГ, ХОБЛ или субфенотипов внутри групп определена методом логистической регрессии с расчетом отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (95% ДИ).

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

Результаты и их обсуждение. Анализ симптомов ХОБЛ показал, что в группе АГ и ХОБЛ, по сравнению с больными ХОБЛ без АГ, была выше тяжесть одышки — mMRC 2 (2—3) балла и 1 (1—2) балл соответственно (p=0,0001), ниже толерантность к физической нагрузке — ТШХ 310 м (250—340 м) и 365 м (350—380 м) соответственно (p=0,0001), но меньше тяжесть кашля, оцениваемая по 10-сантиметровой ВАШ, — 5 см (3,3—5,5 см) и 6,6 см (6,1—7,0 см) соответственно (p=0,001).

При оценке обострений в группах больных ХОБЛ различий не выявлено. Число случаев всех обострений в группе АГ и ХОБЛ составило 1263/941 человеко-лет, в группе ХОБЛ — 1245/953 человеко-лет; p=0,9. Число случаев тяжелых обострений ХОБЛ в группе АГ и ХОБЛ составило 1018/941 человеко-лет, в группе ХОБЛ — 1027/953 человеко-лет; p=0,9. В группе коморбидной патологии АГ и ХОБЛ больные переносили в среднем одно (0,3—2) обострение в год, в группе ХОБЛ — 0,5 (0,5—2) в год; p=0,22. В группе АГ и ХОБЛ тяжелых обострений на одного больного было 0,25 (0—2) в год, в группе ХОБЛ — 0,25 (0,25—1) в год; p=0,17. Доля больных с частыми обострениями также была одинаковой: в группе АГ и ХОБЛ было 35 (34%) человек, в группе ХОБЛ — 31 (31%) больной; p=0,6. Одинаковой была и распространенность основных паттернов воспаления. Частота эозинофильного воспаления в группе АГ и ХОБЛ составила 31%, нейтрофильного — 69%, в группе ХОБЛ — 35 и 65% соответственно; p=0,5. Оверлап-синдром астма-ХОБЛ также встречался с одинаковой частотой в обеих группах: АГ и ХОБЛ — 15%, ХОБЛ — 18%; p=0,6.

Исследование функции легких не выявило различий между группами по тяжести ограничения воздушного потока и гиперинфляции легких. В группе АГ и ХОБЛ исходный $ОФВ_1$ составил 62% (55—68%), в группе ХОБЛ — 58% (55—62%); p=0,06; в группе АГ и ХОБЛ исходная ФОЕ составила 130% (130—132%), в группе ХОБЛ — 132% (130—138%); p=0,7. Определены различия в прогрессировании степени ограничения воздушного потока: скорость снижения $ОФВ_1$ в течение года в группе АГ и ХОБЛ была меньше, чем в группе больных ХОБЛ — 50 мл (43—64 мл) и 70 мл (65—90 мл) соответственно (p=0,0001), а также различия DLco, которая оказалась меньше в группе АГ и ХОБЛ [70% (65—71%)], чем в группе больных только ХОБЛ [75% (75—76%)]; p=0,0001.

Исследуемые группы существенно отличались по параметрам, характеризующим состояние малого круга кровообращения. Так, в группе АГ и ХОБЛ были выше СДЛА — 38 мм рт.ст. (34—52 мм рт.ст.) по сравнению с 25 мм рт.ст. (24—32 мм рт.ст.) в группе только с ХОБЛ; p=0,0001, ЛСС — 302 дин/с/см$^{-5}$ (232—523 дин/с/см$^{-5}$) по сравнению с 86 дин/с/см$^{-5}$ (78—145 дин/с/см$^{-5}$) в группе только с ХОБЛ. Также в группе АГ и ХОБЛ оказались больше размеры ПЖ по короткой оси в систолу — 4,4 см (4,1— 4,6 см) по сравнению с 3,3 см (2,8—3,7 см) у больных только ХОБЛ; p=0,0001, толщина передней стенки ПЖ в группе АГ и ХОБЛ была 0,8 см (0,5—0,9 см) по сравнению с 0,5 см (0,4—0, 7 см) в группе с ХОБЛ; p=0,01.

При сравнении цитокинового спектра сыворотки выявлены отличия концентрации маркеров эндотелиальной дисфункции, тогда как концентрация провоспалительных цитокинов в обеих группах с ХОБЛ была практически одинаковой *(табл. 3)*. У больных АГ и ХОБЛ наблюдали повышение концентрации эндотелина 1 и снижение оксида азота, эти изменения были тяжелее по сравнению с больными только ХОБЛ или только АГ. Учитывая известные данные о роли РААС в формировании как АГ, так и ХОБЛ, исследована концентрация в сыворотке ангиотензина II — основного эффекторного белка РААС, которая оказалась повышена в группе с АГ и ХОБЛ — 13,8 пг/мл (13,5—22,0 пг/мл). В группе больных только ХОБЛ концентрация ангиотензина II достоверно не отличалась от контроля.

Таблица 3

Концентрация TNFα, IL-1β, ангиотензина II, эндотелина 1, оксида азота сыворотки

Параметр	АГ и ХОБЛ	ХОБЛ	Кластер 1 группы АГ и ХОБЛ (субфенотип)	АГ	Контроль	*p*
TNFα, *пг/мл*	34,5 (32,7—35,1)	35,1 (35,3—39,6)	33,9 (31,6—34,8)	33,2 (32,1—34,6)	3,1 (0—3,6)	$0,01^{3,4}$
IL-1β, *пг/мл*	0,2 (0,1—0,4)	0,2 (0,1—0,3)	0,2 (0,2—0,4)	0,1 (0,1—0,2)	0,1 (0,1—0,2)	$0,01^{2,3,4}$
Ангиотензин II, *пг/мл*	13,8 (13,5—22,0)	9,8 (8,5—9,9)	22,0 (21,5—22,1)	11,9 (11,7—11,9)	9,2 (8,5—9,5)	$0,00001^{1,2,3,5}$
Эндотелин 1, *мкг/мл*	7,7 (7,7—7,8)	5,5 (5,4—5,6)	7,2 (7,1—7,7)	6,9 (6,8 0 7,0)	4,5 (4,2—4,6)	$0,00001^{1,2,3,4}$
Оксид азота, *мкг/мл*	75,3 (74,9—76,3)	104,5 (102,8—104,6)	75,4 (74,8—76,1)	87,4 (85,6—88,1)	110,3 (105,1—112,1)	$0,00001^{1,2,3}$

Примечание: 1 — достоверны различия между группами АГ в сочетании с ХОБЛ и ХОБЛ; 2 — достоверны различия между группами АГ в сочетании с ХОБЛ и АГ; 3 — достоверны различия АГ в сочетании с ХОБЛ по отношению к контролю; 4 — достоверны различия ХОБЛ по отношению к контролю; 5 — достоверны различия всей страты АГ и ХОБЛ кластера 1.

Кластерный анализ по К-средним выделил в страте АГ и ХОБЛ 2 кластера (в качестве меры расстояния между объектами использована стандартная евклидова мера, число итераций — 20). В кластер 1 (*n*=46) входили только случаи с редкими обострениями ХОБЛ. Число всех обострений в этом кластере составило 101/407 человеко-лет, тяжелых обострений не было. Частота обострений на 1 больного в год составила 0,3 (0—0,3). Доля больных с эозинофильным паттерном воспаления в кластере 1 составила 30% (14 человек), с нейтрофильным — 70% (32 человека) без отличий от остальных групп. Другие фенотипические характеристики кластера 1 соответствовали тенденциям, установленным для страты АГ и ХОБЛ в целом, но были выражены в большей степени *(табл. 4)*.

У больных кластера 1 был выше счет mMRC, меньше оценка тяжести кашля по ВАШ. При оценке функции легких $ОФВ_1$ в кластере 1 оказалась несколько больше, а снижение $ОФВ_1$ за год меньше, чем в остальных группах. Кластер 1 характеризовали высокие значения СДЛА, ЛСС, увеличение размеров ПЖ и толщины передней стенки ПЖ. Через 10 лет после появления первых симптомов ХОБЛ ЛГ развилась у 61% больных кластера 1, у 51% больных кластера 2 группы АГ и ХОБЛ и у 30% больных только ХОБЛ. Десятилетняя выживаемость без легочной гипертензии составила 39% у больных кластера 1, 49% у больных кластера 2 группы АГ и ХОБЛ и 70% у больных группы только с ХОБЛ *(рис. 2)*; *p*=0,00002. Одновременно в кластере 1 оказалась наибольшей концентрация ангиотензина II сыворотки (см. табл. 3).

Кластерный анализ страты ХОБЛ выделил 2 кластера (*n*=32 и *n*=69), которые отличались частотой обострений; *p*=0,001. Так как фенотипы с частыми и редкими обострениями хорошо известны, подробный анализ этих кластеров не проводился.

Таким образом, в результате исследования выявлены отличительные характеристики ХОБЛ при

Таблица 4

Симптомы ХОБЛ, функция легких, показатели гемодинамики малого круга кровообращения

Параметр	АГ и ХОБЛ, *n*=103	ХОБЛ, *n*=101	Кластер 1 группы АГ и ХОБЛ (субфенотип), *n*=46	Кластер 2 группы АГ и ХОБЛ, *n*=57	АГ, *n*=99	*p*
mMRC, *балл*	2 (2—3)	1 (1—2)	3 (3—3)	2 (2—2)	Не применимо	$0,0001^{1,3,4,6}$
Тяжесть кашля по визуальной аналоговой шкале, *см*	5 (3,3—5,5)	6,6 (6,1—7,0)	3,5 (3,2—4,5)	5,5 (3,5—5,6)	Не применимо	$0,0001^{1,3,4,6}$
Тест 6-минутной ходьбы, *м*	310 (250—340)	365 (350—380)	250 (250—270)	320 (315—340)	410 (385—600)	$0,0001^{1,2,3,5,6}$
$ОФВ_1$, %	62 (55—68)	58 (55—62)	66,5 (65—68)	56 (50—60)	102 (98—107)	$0,0001^{2,3,4,5,6}$
ФОЕ, %	130 (130—132)	132 (130-138)	130 (130—135)	130 (130-132)	98 (92—102)	$0,001^{2,5}$
DLco, %	70 (65—71)	75 (75—76)	64,5 (64—65)	71 (70—72)	88 (85—95)	$0,0001^{1,2,3,4,5,6}$
Скорость снижения $ОФВ_1$, *мл/год*	50 (43—64)	70 (65—90)	45 (45—50)	56 (50—60)	Не применимо	$0,0001^{1,3,4,6}$
СДЛА, *мм рт.ст.*	38 (34—52)	25 (24—32)	54 (48—65)	36 (32—37)	18 (16—20)	$0,0001^{1,3,4,5,6}$
Размеры ПЖ, *см*	4,4 (4,1—4,6)	3,3 (2,8—3,7)	4,7 (4,5—4,8)	4,2 (4,1—4,3)	3,0 (2,6—3,4)	$0,01^{1,2,3,4,5,6}$
ЛСС, *дин/с/см*$^{-5}$	302 (232—523)	86 (78—145)	532 (448—601)	240 (228—288)	68 (58—91)	$0,0001^{1,2,3,4,5,6}$

Примечание: 1 — достоверны различия между группами АГ в сочетании с ХОБЛ и ХОБЛ; 2 — достоверны различия между группами АГ в сочетании с ХОБЛ и АГ; 3 — достоверны различия всей страты АГ и ХОБЛ и кластера 1; 4 — достоверны различия ХОБЛ и кластера 1; 5 — достоверны различия АГ и кластера 1; 6 — достоверны различия кластера 1 и кластера 2.

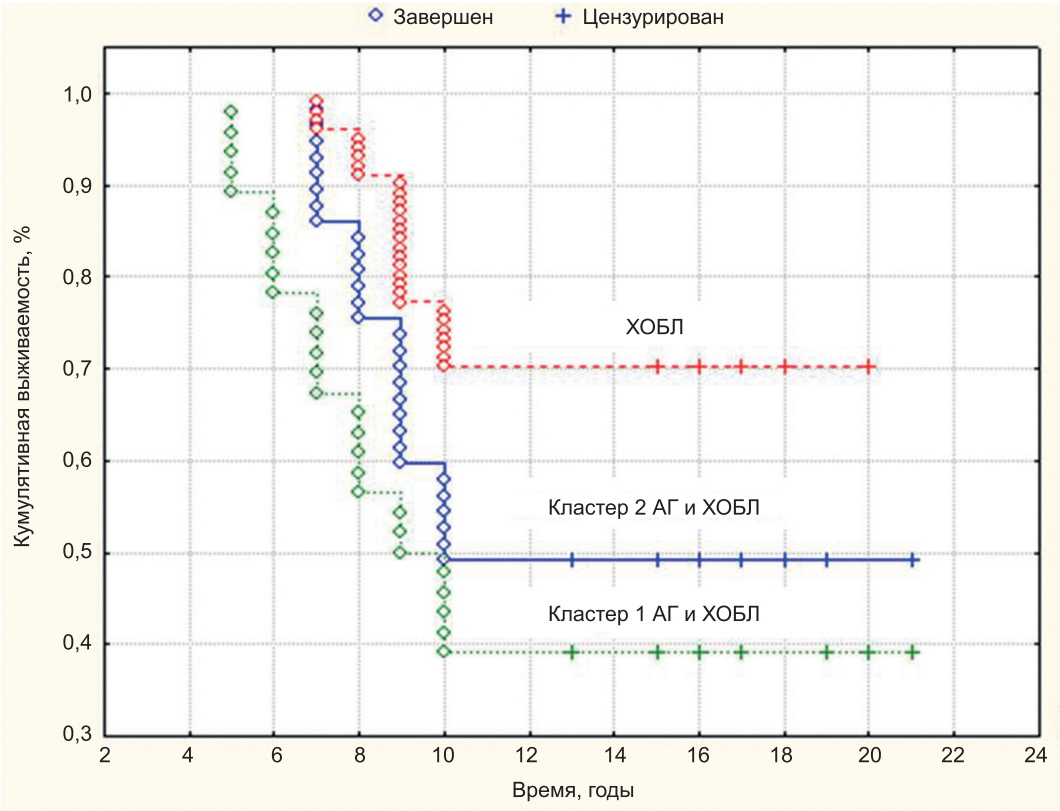

Рис. 2. 10-летняя выживаемость без легочной гипертензии

коморбидности ее с АГ по сравнению с ХОБЛ без АГ. При одинаковой тяжести бронхообструкции и гиперинфляции легких, сопоставимой частоте обострений, отсутствии различий в распределении основных паттернов воспаления ХОБЛ, коморбидная с АГ, отличалась большей тяжестью одышки и худшей переносимостью физических нагрузок, меньшей тяжестью кашля, что сопоставимо с литературными данными [8]. Было выявлено, что ХОБЛ, коморбидная с АГ, характеризуется большей тяжестью легочной гипертензии (ЛГ) и структурных нарушений правых отделов сердца. Также для больных ХОБЛ, коморбидной с АГ, в большей степени, чем для больных только ХОБЛ или только АГ, была характерна эндотелиальная дисфункция при отсутствии различий в концентрации воспалительных факторов. У больных АГ и ХОБЛ была выше концентрация ангиотензина II по сравнению с больными только ХОБЛ, у которых концентрация этого белка была наименьшей, и с больными только АГ. Выявленные особенности позволяют говорить о фенотипе ХОБЛ, коморбидной с АГ. Кластерный анализ выявил в страте АГ и ХОБЛ субфенотип ХОБЛ, характеризующийся течением заболевания без обострений, более легким ограничением воздушного потока, но тяжелой одышкой, низкой толерантностью к физической нагрузке, сниженной диффузионной способностью легких, высокими значениями СДЛА и ЛСС и наибольшей концентрацией ангиотензина II.

Легочная гипертензия — один из компонентов ХОБЛ, в основе которого лежит ремоделирование и эндотелиальная дисфункция сосудов малого круга кровообращения. Сосудистый компонент ХОБЛ начинает формироваться на самых ранних стадиях болезни одновременно с ремоделированием бронхиол и паренхимы легких и завершается формированием ЛГ на поздних стадиях [14]. При определении СДЛА методом эхокардиографии выделяют три степени тяжести ЛГ: умеренную (СДЛА — 20—40 мм рт.ст.), значительную (СДЛА — 40—60 мм рт.ст.) и выраженную (СДЛА более 60 мм рт.ст.) [15]. В большинстве случаев ХОБЛ ЛГ достигает только легкой или средней степени, но у части больных формируется тяжелая ЛГ [16], что еще раз подчеркивает гетерогенность заболевания. В нашем исследовании значения СДЛА в группе больных АГ и ХОБЛ соответствовали значительной ЛГ, у части больных кластера 1 достигали выраженной степени, а в группе больных только ХОБЛ — умеренной степени. Вероятно, механизмы развития ЛГ, также как и других компонентов ХОБЛ, могут различаться в зависимости от фенотипа. Сегодня известно несколько механизмов развития ЛГ при ХОБЛ. Это действие хронической гипоксемии, прямое токсическое действие экзогенных частиц, избыток провоспалительных цитокинов [14]. На сегодня достаточно данных, позволяющих считать гиперактивацию РААС одним из звеньев патогенеза ЛГ при ХОБЛ. В опыте на животных ремоделирование сосудов системы легочной артерии и ЛГ ассоциированы с повышенной экспрессией ренина, ангиотензинпревращающего фермента, ангиотензиногена, рецепторов ангиотензиногена 1-го типа. У больных ЛГ, которым проводилась трансплантация легких, выявлено повышение активности как системной, так и локальной легочной РААС [9]. По данным некоторых исследований, применение ин-

гибиторов РААС при ХОБЛ улучшает толерантность к физической нагрузке [9]. Полученные в нашем исследовании данные об отличительных особенностях ХОБЛ, коморбидной с АГ, могут быть объяснены тем, что гиперактивация РААС и эндотелиальная дисфункция, вероятно, играют значительную роль в патогенезе этого фенотипа, при этом для фенотипа ХОБЛ, коморбидной с АГ, с редкими обострениями и значительной ЛГ основное значение имеет именно высокий уровень ангиотензина II.

Результаты сравнения групп и кластерного анализа, показавшие существенные отличия гемодинамики малого круга и концентрации ангиотензина II при ХОБЛ, коморбидной с АГ, определили целесообразность проведения 3-го этапа исследования — оценки ассоциации генов РААС однонуклеотидного полиморфизма (ОНП) M235T гена AGT ангиотензиногена, ОНП A1166C гена ATGR1 рецептора I типа ангиотензина II, полиморфного локуса Ins/Del I/D гена ACE ангиотензинпревращающего фермента как факторов риска развития коморбидной формы патологии АГ и ХОБЛ, а также субфенотипа АГ и ХОБЛ с редкими обострениями и высокой ЛГ. Функция РААС во многом зависит от генотипа, и роль генома в развитии ее патологии несомненна. На сегодняшний день хорошо известна роль генов РААС и как факторов риска АГ [17, 18], и как факторов риска ХОБЛ. Так, генотип DD гена ACE ингибитора АПФ (иАПФ) в два раза повышает риск развития ХОБЛ у курильщиков [19], этот же генотип ассоциирован с АГ, с быстрым развитием гипертрофии левого желудочка и определяет повышенную концентрацию ангиотензина II [20], генотип TT ОНП M235T гена AGT ангиотензиногена ассоциирован с АГ [17], аллель C ОНП A1166C гена ATGR1 рецептора I типа ангиотензина II ассоциирована как с самой АГ, так и с резистентными формами болезни [18]. Однако влияние данных полиморфизмов на формирование коморбидной формы патологии АГ и ХОБЛ не изучено.

Результаты генетического исследования суммированы в *табл. 5, 6*. С развитием коморбидной формы патологии АГ и ХОБЛ были ассоциированы все 3 полиморфизма. В качестве генотипов риска определены генотип TT ОНП M235T гена AGT и генотип DD полиморфного локуса Ins/Del I/D гена ACE. Протективными генотипами оказались генотип MM ОНП M235T гена AGT, генотип AA ОНП A1166C гена ATGR1, генотип ID полиморфного локуса Ins/Del I/D гена ACE.

С развитием субфенотипа АГ и ХОБЛ с редкими обострениями и ЛГ также были ассоциированы все три исследуемых гена, при этом ассоциации были

Таблица 5

Результаты ассоциативного исследования ОНП M235T гена AGT, ОНП A1166C гена ATGR1, полиморфного локуса Ins/Del I/D гена ACE, фермента и развития коморбидной формы патологии АГ и ХОБЛ

Генотип	ОШ	95% ДИ	*p*
ОНП M235T гена AGT ангиотензиногена			
TT	**2,34**	**1,16—4,8**	**0,02**
TM	1,01	0,6—1,8	0,9
MM	**0,53**	**0,29—0,96**	**0,03**
ОНП A1166C гена ATGR1			
CC	2,27	0,67—7,69	0,2
AC	1,73	0,98—3,01	0,06
AA	**0,48**	***0,27—0,85***	**0,01**
Полиморфный локус Ins/Del I/D гена ACE ангиотензинпревращающего фермента			
DD	**2,27**	**1,11—4,64**	**0,02**
ID	**0,5**	**0,29—0,89**	**0,02**
II	1,2	0,65—2,28	0,5

Примечание: выделены генотипы, ассоциированные с одновременным развитием АГ и ХОБЛ.

Таблица 6

Результаты ассоциативного исследования ОНП M235T гена AGT, ОНП A1166C гена ATGR1, полиморфного локуса Ins/Del I/D гена ACE и развития субфенотипа коморбидной формы патологии АГ и ХОБЛ с редкими обострениями и ЛГ

Генотип	ОШ	95% ДИ	*p*
ОНП M235T гена AGT ангиотензиногена			
TT	**7,23**	**3,19—16,36**	**0,00001**
TM	0,8	0,39—1,65	0,5
MM	**0,10**	**0,03—0,34**	**0,00001**
ОНП A1166C гена ATGR1			
CC	**5,8**	**1,66—20,13**	**0,003**
AC	**2,28**	**1,11—4,67**	**0,02**
AA	**0,22**	**0,1—0,48**	**0,00005**
Полиморфный локус Ins/Del I/D гена ACE ангиотензинпревращающего фермента			
DD	**4,7**	**2,10—10,53**	**0,00011**
ID	0,59	0,29—1,21	0,15
II	**0,22**	**0,06—0,77**	**0,006**

Примечание: выделены генотипы, ассоциированные с одновременным развитием субфенотипа АГ и ХОБЛ.

более значимыми, чем для всей группы АГ и ХОБЛ. Генотипами риска были генотип ТТ ОНП М235Т гена AGT, генотипы СС и АС гена ATGR1 и генотип DD полиморфного локуса Ins/Del I/D гена ACE. Протективные генотипы — ММ ОНП М235Т гена AGT, АА ОНП А1166С гена ATGR1, генотип II полиморфного локуса Ins/Del I/D гена ACE.

С формированием только АГ ассоциирован генотип ТТ ОНП М235Т гена AGT (ОШ 2,0; 95% ДИ 1,04—3,83). С формированием только ХОБЛ ассоциирован генотип II Ins/Del I/D гена ACE. Полученные данные позволяют говорить о возможной генетической основе коморбидной патологии ХОБЛ и АГ и ее субфенотипа.

Выводы:

1. ХОБЛ, коморбидная с АГ, может рассматриваться как отдельный фенотип болезни.

2. В группе ХОБЛ, коморбидной с АГ, выделяется субфенотип, для которого характерны редкие обострения, меньше бронхообструкция, но тяжелая одышка, низкая переносимость физических нагрузок, развитие значительной легочной гипертензии и высокая концентрация ангиотензина II сыворотки. В патогенезе этого субфенотипа, вероятно, имеет значение генетически обусловленная гиперактивация РААС.

3. Субфенотип ХОБЛ, коморбидной с АГ, с редкими обострениями и значительной легочной гипертензией ассоциирован с ОНП М235Т гена AGT ангиотензиногена, ОНП А1166С гена ATGR1 рецептора 1-го типа ангиотензина II, инсерционно-делеционным полиморфизмом Ins/Del I/D гена ACE ангиотензинпревращающего фермента.

Прозрачность исследования. *Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.*

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Global Burden of Disease: Generating Evidence, Guiding Policy. — URL: http://www.healthmetricsandevaluation.org/gbd/publications/policy-report/global-burden-disease-generating-evidence-guiding-policy (дата обращения: 27.05.2016).
2. 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—36.
3. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Updated 2016). — URL: http://www.goldcopd.com (дата обращения: 27.05.2016).
4. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD / M.K. Han, A. Agusti, P.M. Calverley [et al.] // Am. J. Respi. Crit. Care Med. — 2010. — Vol. 182. — P.598—604.
5. Complex chronic comorbidities of COPD / L.M. Fabbri, F. Luppi, B. Beghé, K.F. Rabe // Eur. Respir. J. — 2008. — Vol. 31. — P.204—212.
6. Comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease in family practice: a cross sectional study / L. García-Olmos, A Alberquilla, V. Ayala [et al.] // BMC Fam. Pract. — 2013. — Vol. 14. — P.11.
7. Диагностика и лечение пациентов с артериальной гипертонией и хронической обструктивной болезнью легких (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Российского респираторного общества) / И.Е. Чазова, А.Г. Чучалин, К.А. Зыков [и др.] // Системные гипертензии. — 2013. — Т. 10. — С.5—34.
8. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort / J. Miller, L.D. Edwards, A. Agustí [et al.] // Respir. Med. — 2013. — Vol. 107. — P.1376—1384.
9. Reninangiotensin system blockade: a novel therapeutic approach in chronic obstructive pulmonary disease / D. Shrikrishna, R. Astin, P.R. Kemp, N.S. Hopkinson // Clin. Sci. (Lond). — 2012. — Vol. 123. — P.487—498.
10. Генетика бронхолегочных заболеваний / Н.Г. Бердникова, С.В. Буйкин, Е.Б. Букреева [и др.]. — М.: Атмосфера, 2010. — 160 с.
11. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk / G.B. Ehret, P.B. Munroe, K.M. Rice [et al.] // Nature. — 2011. — Vol. 478. — P.103—109.
12. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. TheTask Force for the management of arterial hypertension of the European Society ofHypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, R. Fagard, K Narkiewicz [et al.] // Journal of Hypertension. — 2013. — Vol. 31. — P.1281—1357.
13. ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry / M.R. Miller, J. Hankinson, V. Brusasco [et al.] // Eur. Respir. J. — 2005. — Vol. 26. — P.319—338.
14. *Blanco, I.* Pulmonary vasculature in COPD: The silent component / I. Blanco, L. Piccari, J.A. Barberà // Respirology. — 2016. — URL: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/resp.12772/pdf (дата обращения: 27.05.2016).
15. Возможности эхокардиографии в диагностике легочной гипертензии и оценке ремоделирования сердца / Т.В. Мартынюк, А.А. Белевская, З.Х. Дадачева [и др.] // Лечебное дело. — 2015. — № 1. — С.111—121.
16. *Chaouat, A.* Pulmonary hypertension in COPD / A. Chaouat, R. Naeije, E. Weitzenblum // Eur. Respir. J. — 2008. — Vol. 32. — P.1371—1385.
17. Angiotensinogen single nucleotide polymorphisms, elevated blood pressure, and risk of cardiovascular disease / A.A. Sethi, B.G. Nordestgaard, M.L. Gronholdt [et al.] // Hypertension. — 2003. — Vol. 41. — P.1202—1211.
18. *Baudin, B.* Polymorphism in angiotensin II receptor genes and hypertension / B. Baudin // Exp. Physiol. — 2005. — Vol. 90 — P.277—282.
19. Angiotensin-converting-enzyme gene polymorphisms, smoking and chronic obstructive pulmonary disease / X. Busquets, N.G. MacFarlane, D. Heine-Suner [et al.] // Int. J. Chronic. Obstruct. Pulm. Dis. — 2007. — Vol. 2. — P.329—334.
20. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism, 24-h blood pressure profile and left ventricular hypertrophy in hypertensive individuals: a cross-sectional study / L.N. Cosenso-Martin, R.O. Vaz-de-Melo, L.R. Pereira [et al.] // Eur. J. Med. Res. — 2015. — Vol. 20. — P.74.

REFERENCES

1. Global Burden of Disease: Generating Evidence, Guiding Policy. — URL: http://www.healthmetricsandevaluation.org/gbd/publications/policy—report/global—burden—disease—generating—evidence—guiding—policy

2. Chuchalin AG, Avdeev SN, Ajsanov ZR et al. Rossijskoe respiratornoe obshhestvo: Federal'nye klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniju hronicheskoj obstruktivnoj bolezni legkih [Russian Respiratory Society: Federal clinical guidelines on diagnostic and treatement of Chronic Obstructive Pulmonary Disease]. Pul'monologija [Pulmonology]. 2014; 3: 15–36.
3. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Updated 2016). URL: http://www.goldcopd.com.
4. Han MK, Agusti A, Calverley PM et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. Am J Resp Crit Care Med. 2010; 182: 598–604.
5. Fabbri LM, Luppi F, Beghé B, Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD. Eur Respir J. 2008; 31(1): 204–212.
6. García—Olmos L, Alberquilla A, Ayala V, et al. Comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease in family practice: a cross sectional study. BMC Fam Pract. 2013; 14: 11.
7. Chazova IE, Chuchalin AG, Zykov KA et al. Diagnostika i lechenie pacientov s arterial'noj gipertoniej i hronicheskoj obstruktivnoj bolezn'ju legkih (Rekomendacii Rossijskogo medicinskogo obshhestva po arterial'noj gipertonii i Rossijskogo respiratornogo obshhestva) [The diagnosis and treatment of patients with arterial hypertension and chronic obstructive inflammatory pulmonary diseases (Guidelines of the Russian Medical Society on Arterial Hypertension and the Russian Respiratory Society)]. Sistemnye Gipertenzii [System Hypertension]. 2013; 10: 5–34.
8. Miller J, Edwards LD, Agustí A et al. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. Respir Med. 2013; 107: 1376–1384.
9. Shrikrishna D, Astin R, Kemp PR, Hopkinson NS. Renin—angiotensin system blockade: a novel therapeutic approach in chronic obstructive pulmonary disease. Clin Sci (Lond). 2012; 123: 487–498.
10. Berdnikova NG, Bujkin SV, Bukreeva EB. Genetika bronholegochnyh zabolevanij [Genetic of bronchopulmonary diseases] M: Atmosfera. 2010: 160p.
11. Ehret GB, Munroe PB, Rice KM et al. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. Nature. 2011; 478: 103–109.
12. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Journal of Hypertension. 2013; 31: 1281–1357.
13. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V et al. ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. Eur Respir J. 2005; 26: 319–338.
14. Blanco I, Piccari L, Barberà JA. Pulmonary vasculature in COPD: The silent component Respirology. 2016; URL: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/resp.12772/pdf
15. Martynjuk TV, Belevskaja AA, Dadacheva ZH et al. Vozmozhnosti jehokardiografii v diagnostike legochnoj gipertenzii i ocenke remodelirovanija serdca [The Role of Echocardiography in Diagnosis of Pulmonary Hypertension and Assessment of Heart Remodeling]. Lechebnoe delo [Internal medicine]. 2015; 1: 111–121.
16. Chaouat A, Naeije R, Weitzenblum E. Pulmonary hypertension in COPD. Eur Respir J. 2008; 32: 1371–1385.
17. Sethi AA, Nordestgaard BG, Gronholdt ML, Steffensen R et al. Angiotensinogen single nucleotide polymorphisms, elevated blood pressure, and risk of cardiovascular disease. Hypertension. 2003; 41: 1202–1211.
18. Baudin B. Polymorphism in angiotensin II receptor genes and hypertension. Exp Physiol. 2005; 90: 277–282.
19. Busquets X, MacFarlane NG, Heine—Suner D et al. Angiotensin—converting—enzyme gene polymorphisms, smoking and chronic obstructive pulmonary disease. Int J Chronic Obstruct Pulm Dis. 2007; 2: 329–334.
20. Cosenso—Martin LN, Vaz—de—Melo RO, Pereira LR et al. Angiotensin—converting enzyme insertion/deletion polymorphism, 24—h blood pressure profile and left ventricular hypertrophy in hypertensive individuals: a cross—sectional study. Eur J Med Res. 2015; 20: 74.