

КАРДИАЛЬНЫЕ БИОМАРКЕРЫ У БОЛЬНЫХ С ИЗОЛИРОВАННЫМ И СОЧЕТАННЫМ ТЕЧЕНИЕМ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

DOI: 10.17691/stm2018.10.4.15

УДК 616.24-036.12:616.12-008.46-07

Поступила 21.06.2018 г.

**А.И. Халецкая**, аспирант кафедры факультетской и поликлинической терапии¹;**А.Н. Кузнецов**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской и поликлинической терапии¹;**Е.В. Большова**, врач клинко-диагностической лаборатории²;**Т.В. Малышева**, зав. клинко-диагностической лабораторией²;**О.В. Халецкая**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной педиатрии¹¹Приволжский исследовательский медицинский университет, пл. Минина и Пожарского, 10/1, Н. Новгород, 603005;²Детская городская клиническая больница №1, пр. Гагарина, 76, Н. Новгород, 603081

Цель исследования — определить кардиальные биомаркеры у больных с изолированным и сочетанным течением хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и хронической сердечной недостаточности (ХСН), оценить их уровень и диагностическую значимость для оптимизации тактики ведения данных пациентов.

Материалы и методы. В исследование включено 184 человека в возрасте от 38 до 85 лет, которые были разделены на три группы сравнения: 1-я группа (n=68) — больные с ХОБЛ I–III степени тяжести (GOLD, 2017); 2-я группа (n=64) — больные с ХСН I–III функционального класса; 3-я группа (n=52) — больные с сочетанным течением ХОБЛ и ХСН. Оценка специфических кардиальных биомаркеров выполнена у 80 пациентов (в 1-й группе — у 26 человек, во 2-й — у 27 человек, в 3-й группе — у 27). Для исследования кардиальных биомаркеров использовали сыворотку крови больного, полученную путем центрифугирования.

Результаты. Наиболее чувствительным биомаркером в определении степени тяжести поражения сердца при сочетанном течении ХОБЛ и ХСН является NT-proBNP (F=0,59; p=0,0490). Биомаркер ST2 достоверно отражает тяжесть изолированного течения ХСН (F=0,76; p=0,0285), при сочетанном течении ХОБЛ и ХСН диагностическая значимость данного маркера снижается (F=0,76; p=0,4718).

Установлена прямая корреляционная зависимость между уровнем кардиального биомаркера NT-proBNP и функциональным классом ХСН как при изолированном, так и при сочетанном течении ХОБЛ и ХСН.

При наличии высокой приверженности больных к терапии отмечается статистически значимое снижение показателей как ST2 (F=3,22; p=0,0453), так и NT-proBNP (F=12,20; p=0,0000), что позволяет использовать данные биомаркеры для контроля приверженности больного к назначенной терапии.

Установлены уровни биомаркеров, при которых отмечается высокий риск прогрессирования ХОБЛ на одну степень и выше и/или ХСН на один ФК и выше при коморбидном течении ХОБЛ и ХСН.

Заключение. Полученные данные о диагностическом значении кардиальных биомаркеров при коморбидном течении ХОБЛ и ХСН целесообразно использовать для оптимизации терапии пациентов с целью улучшения качества жизни и уменьшения риска неблагоприятных исходов.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких; ХОБЛ; хроническая сердечная недостаточность; ХСН; коморбидное течение ХОБЛ и ХСН; кардиальные биомаркеры.

Как цитировать: Khaletskaya A.I., Kuznetsov A.N., Bolshova Y.V., Malysheva T.V., Khaletskaya O.V. Cardiac biomarkers in patients with isolated and combined course of chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2018; 10(4): 130–137, <https://doi.org/10.17691/stm2018.10.4.15>

Для контактов: Халецкая Анастасия Игоревна, e-mail: a.khaletskaya@mail.ru

Cardiac Biomarkers in Patients with Isolated and Combined Course of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Heart Failure

A.I. Khaletskaya, PhD Student, Department of Faculty and Polyclinic Therapy¹;
 A.N. Kuznetsov, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Faculty and Polyclinic Therapy¹;
 Y.V. Bolshova, Physician, Clinical Diagnostic Laboratory²;
 T.V. Malysheva, Head of Clinical Diagnostic Laboratory²;
 O.V. Khaletskaya, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Hospital Pediatrics¹

¹Privolzhsky Research Medical University, 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russia;

²Children's City Clinical Hospital No.1, 76 Prospect Gagarina, Nizhny Novgorod, 603081, Russia

The aim of the study was to define cardiac biomarkers in patients with isolated and combined chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and chronic heart failure (CHF), to assess their level and diagnostic value in order to optimize the tactics of managing these patients.

Materials and Methods. The study included 184 patients aged 38–85 years who were divided into 3 comparison groups: group 1 (n=68) was composed of patients with I–III stage COPD (GOLD, 2017); group 2 (n=64) patients with I–III functional class CHF; group 3 (n=52) patients with a combined course of COPD and CHF. Specific cardiac biomarkers were evaluated in 80 patients (in group 1 in 26, in group 2 in 27, and in group 3 in 27 patients). Patients' blood serum obtained by centrifuging was used for cardiac biomarker investigations.

Results. NT-proBNP (F=0.59; p=0.0490) was found to be the most sensitive biomarker for determining the severity degree of the heart damage in the combined course of COPD and CHF. ST2 biomarker reliably reflects the severity of the isolated CHF (F=0.76; p=0.0285), while in the combined course of COPD and CHF, the value of this marker decreases (F=0.76; p=0.4718).

A direct correlation has been established between the level of cardiac biomarker NT-proBNP and CHF functional class both in the isolated and combined course of COPD and CHF.

In patients highly adherent to therapy, statistically significant reduction in the values of ST2 (F=3.22; p=0.0453) and NT-proBNP (F=12.20; p=0.0000) is observed which enables the physicians to control patient adherence to the administered therapy.

The levels of biomarkers have been established at which a high risk of COPD progressing to one step or higher and/or CHF to one functional class and higher is noted in comorbid COPD and CHF course.

Conclusion. The obtained data about the diagnostic value of cardiac biomarkers in comorbid course of COPD and CHF is reasonable to use for therapy optimization in order to improve the quality of patient's life and decrease the risk of unfavorable outcomes.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; COPD; chronic heart failure; CHF; comorbid COPD and CHF course; cardiac biomarkers.

Введение

Исследование хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в последние десятилетия приобретает большую актуальность во всех странах мира в связи с повсеместным распространением, поздней диагностикой, большими затратами на лечение, ранней инвалидизацией и преждевременной смертностью [1, 2]. Не менее значимо и изучение хронической сердечной недостаточности (ХСН), которая по мировым эпидемиологическим оценкам является одним из самых распространенных, прогрессирующих и прогностически неблагоприятных состояний системы органов кровообращения [3, 4]. Экстрапульмональные проявления ХОБЛ, в том числе системное воспаление и сердечно-сосудистые нарушения, позволяют рассматривать ее как мультиморбидное состояние [5]. Основная сопутствующая патология, существенно

ухудшающая прогноз ХОБЛ, — это группа сердечно-сосудистых заболеваний, среди которых выделяют ИБС, ХСН, мерцательную аритмию и артериальную гипертензию [6, 7].

Трудности диагностики ХСН у пациентов с ХОБЛ, выбора тактики и методов терапии в последние годы определяют повышенный научный интерес к изучению кардиореспираторного континуума [8, 9]. Частота коморбидности, по разным данным, составляет от 25 до 42%, что значительно отягощает исход заболевания [10–13].

Установлено, что ХСН и ХОБЛ в каждом 3–4 случаях протекают интеркуррентно, взаимно отягощая клиническую картину, ухудшая исходы лечения и в 2–3 раза повышая риск фатальных сердечно-сосудистых событий [12]. Синтропия ХСН и ХОБЛ обусловлена общими факторами риска (курение, ожирение, гиподинамия и др.), схожестью некоторых клинических

признаков (одышка, тахикардия, периферические отеки и др.) и общностью некоторых звеньев патогенеза (системное воспаление, оксидативный стресс и дисфункция эндотелия).

Развитие системного воспаления связывается с выбросом в кровоток провоспалительных цитокинов, оксидантов, индуцирующих гиперпродукцию ряда других медиаторов, уровень содержания которых в различных биологических средах может служить диагностическим маркером на этапах постановки диагноза, выбора тактики ведения коморбидного пациента, оценки динамики, прогноза и эффективности проводимого лечения. Наиболее изучены на сегодняшний день СРБ, IL-6, IL-8 и FNO-α [14, 15]. Ряд исследований посвящены диагностическому значению натрийуретического пептида NT-proBNP у пациентов с ХОБЛ [8, 16–18]. Для выявления и валидации других клинически значимых маркеров при коморбидных состояниях необходимы дальнейшие проспективные исследования.

В настоящее время многие аспекты коморбидного течения ХОБЛ и ХСН изучены недостаточно, отсутствуют унифицированные алгоритмы принятия клинических решений на основе мультимаркерной стратегии диагностики и адекватного комбинирования современных фармацевтических препаратов. Более тщательное изучение кардиореспираторного континуума позволит разработать оптимальную стратегию ведения данной категории пациентов, снизить частоту госпитализаций, инвалидности, смертности и ассоциированные с ними социально-экономические потери.

Цель исследования — определить кардиальные биомаркеры у больных с изолированным и сочетанным течением хронической обструктивной болезни легких и хронической сердечной недостаточности, оценить их уровень и диагностическую значимость для оптимизации тактики ведения данных пациентов.

Материалы и методы

Выполнено проспективное нерандомизированное исследование на базе Городской клинической больницы №5 и Городской клинической больницы №38 Н. Новгорода.

В исследование включены 184 человека в возрасте от 38 до 85 лет, которые были разделены на три группы: 1-я группа — больные с ХОБЛ I–III степени тяжести (GOLD, 2017) — 68 пациентов (36 женщин и 32 мужчины), средний возраст составил 67,8 [66,24; 69,37] года; 2-я группа — больные с ХСН I–III функционального класса (ФК) — 64 человека (43 женщины и 21 мужчина), средний возраст составил 73,2 [71,60; 74,83] года; 3-я группа — больные с сочетанным течением ХОБЛ I–III степени тяжести и ХСН I–III ФК — 52 человека (26 женщин и 26 мужчин), средний возраст составил 71,2 [69,38; 72,96] года.

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией (2013) и одобрено Этическим комитетом Приволжского исследовательского медицинского университета. От каждого пациента получено информированное согласие.

Для объективизации результатов исследования были определены критерии включения и невключения пациентов в группу клинического наблюдения (табл. 1).

Всем больным после тщательного сбора анамнеза заболевания проводили стандартное физикальное обследование; оценку антропометрических показателей (рост, масса тела); расчет индекса массы тела; расчет индекса курящего человека; тест 6-минутной ходьбы для определения ФК ХСН (до и после теста — контроль АД, ЧСС, частоты дыхания, пульсоксиметрия с определением перфузионного индекса); эхокардиографию (эхоКГ); оценку показателей функции внешнего дыхания; по показаниям — рентгенографию органов грудной клетки.

Таблица 1

Критерии включения пациентов в исследование

Критерии включения	Критерии невключения
1. Наличие ХСН I–III ФК стабильного течения 2. Наличие ХОБЛ от легкой до тяжелой степени тяжести в стадии ремиссии 3. Возраст от 38 до 85 лет 4. Согласие больного на участие в исследовании	1. Возраст моложе 38 и старше 85 лет 2. ХСН и ХОБЛ в стадии декомпенсации/обострения 3. Наличие следующей патологии: ХСН IV ФК; ХОБЛ крайне тяжелой степени; врожденные и приобретенные пороки сердца в стадии декомпенсации (III степени и выше); гепатиты различной этиологии в остром периоде заболевания; приобретенные и врожденные иммунодефициты; психические расстройства; заболевания соединительной ткани; хроническая болезнь почек V стадии; печеночная недостаточность тяжелой степени; анемия (показатели гемоглобина меньше 90 г/л); острые инфекционные заболевания; злокачественные онкологические заболевания, выявленные в течение последних 5 лет; туберкулез легких в анамнезе; злоупотреблением алкоголем в течение последних 5 лет; а также беременность и кормление грудью 4. Участие в каких-либо клинических исследованиях в течение последнего месяца или на момент осмотра 5. Отсутствие информированного согласия пациента на участие в исследовании

Все включенные в исследование пациенты подверглись опросу с целью оценки общего состояния больного и качества жизни с использованием опросников CAT (The COPD Assessment Test), CCQ (Clinical COPD Questionnaire), MLHFQ (The Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire) и ШОКС (Шкала оценки клинического состояния) [19, 20]. Для всех больных выполняли расчет индекса коморбидности Чарлсона. Для оценки приверженности к терапии использовали опросник Мориски–Грина (4-item Medication Adherence Report Scale — MARS), который валидизирован и рекомендован к широкому применению [21].

Для определения возможных биомаркеров и оценки их диагностической значимости у больных с изолированным и сочетанным течением ХОБЛ и ХСН выбраны два известных кардиомаркера: ST2 (интерлейкина-1 рецептор-подобный белок 1–IL1RL1) и N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида типа В (NT-proBNP).

ST2 представляет собой белок-биомаркер сердечного стресса, кодируемый геном *IL1RL1*. Он образуется в сердце в ответ на патологические изменения, вызванные хроническими заболеваниями и/или острыми повреждениями, что отражает процесс ремоделирования желудочков и фиброз сердца. ST2 является предиктором развития ХСН еще на бессимптомной стадии.

NT-proBNP позволяет объективно диагностировать дисфункцию миокарда с высокой аналитической чувствительностью и специфичностью. Данный маркер выделяется из желудочков сердца в ответ на расширение их объема и перегрузку сердца давлением, таким образом являясь маркером для выявления дисфункции левого желудочка. Повышение концентрации NT-proBNP связано с увеличением работы/объема предсердий и повышением давления в легочной артерии, снижением систолической и диастолической функций, левожелудочковой гипертрофией и инфарктом миокарда. Уровень NT-proBNP помогает не только выявить ХСН на ранних стадиях заболевания, но и контролировать эффективность терапии.

Оценка биомаркеров NT-proBNP и ST2 выполнена у 80 пациентов из 184 (в 1-й группе — у 26 человек, во 2-й — у 27 человек, в 3-й — у 27).

Для исследования биомаркеров использовали сыворотку крови больного, полученную путем центрифугирования. Забор крови проводили согласно стандартам — строго утром натощак. Результаты проб регистрировали на спектрофотометре для иммуноферментного анализа (ИФА) (Bio-Rad, Франция/США) с построением калибровочных кривых с помощью программного сопровождения к указанному аппарату и согласно инструкции, прилагаемой к наборам. Для работы использовали наборы компании Cloud-Clone Corp. (Китай), которые предназначены для количественного определения маркеров сэндвич-методом ИФА в сыворотке крови больного. Диапазон определения

показателя: NT-proBNP — 39–2500 пг/мл (минимальная определяемая концентрация — 15 пг/мл); ST2 — 62,5–4000,0 пг/мл (минимальная определяемая концентрация — 22,3 пг/мл).

Все больные получали лечение согласно стандартам Министерства здравоохранения РФ. На протяжении года за ними осуществлялось динамическое наблюдение. Во время исследования фиксировались следующие конечные точки: стабильное течение заболевания, прогрессирование ХОБЛ на одну степень тяжести и выше и/или прогрессирование ХСН на один ФК и выше, смерть пациента.

Статистический анализ проводили с помощью пакета программ Statgraphics plus. Параметрические переменные сравнивались с использованием критерия Стьюдента для нормально распределенных данных и теста Манна–Уитни — для ненормально распределенных данных. Бивариальные ассоциации переменных оценивали с применением коэффициентов корреляции Пирсона. Переменные выражались как Me [Q1; Q4], где Me — медиана, [Q1; Q4] — верхняя граница 1-го и нижняя граница 4-го квартилей. Качественные данные обобщались путем вычисления доли наблюдений (в форме процентов) конкретной категории в исследуемой выборке. Достоверными считались результаты с $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Индекс коморбидности Чарлсона составил в 1-й группе 3,8 балла, во 2-й группе — 4,5 балла, в 3-й группе — 5,0 балла ($F=2,16$; $p=0,1348$). Полученные в ходе исследования данные свидетельствуют о том, что сочетанное течение ХОБЛ и ХСН отличается большей тяжестью поражения как легочной, так и сердечно-сосудистой системы по сравнению с изолированным течением указанных заболеваний.

Была проведена сравнительная оценка уровней выбранных биомаркеров у больных с изолированным и сочетанным течением ХОБЛ и ХСН (табл. 2).

При сравнении уровня ST2 в разных группах выявлено статистически значимо более высокое его количество у лиц с ХСН по сравнению с больными ХОБЛ ($p=0,0079$), а также по сравнению с больными с сочетанным течением ХОБЛ и ХСН ($p=0,0285$). Это говорит о высокой чувствительности биомаркера ST2 у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Однако при сочетанном течении ХОБЛ и ХСН данный маркер оказывается менее чувствительным, что подтверждается статистически значимым различием в уровне ST2 у пациентов 2-й и 3-й групп (см. табл. 2), с учетом того факта, что эти группы не различались между собой в зависимости от ФК ХСН.

В связи с этим нами были проанализированы показатели ST2 у больных с ХСН в зависимости от ФК. Установлено, что по мере возрастания ФК у больных с ХСН отмечается статистически значимое увеличение показателя ST2 ($F=7,52$; $p=0,0029$). Установлена

Таблица 2

Показатели исследуемых биомаркеров в сравниваемых группах пациентов (Ме [Q1; Q4])

Группы исследования	Биомаркеры, пг/мл	
	ST2	NT-proBNP
Сочетанное течение ХОБЛ и ХСН (n=80)		
1-я группа — ХОБЛ (n=26)	1443,23 [1271,06; 1615,40]	576,47 [260,52; 892,41]
2-я группа — ХСН (n=27)	1577,44 [1408,50; 1746,39]	1105,25 [806,10; 1404,41]
3-я группа — ХОБЛ и ХСН (n=27)	1371,48 [1202,53; 1540,43]	1323,63 [1024,47; 1622,78]
Статистика	F=0,76; p=0,4718; p1-2=0,0079; p2-3=0,0285	F=0,59; p=0,0490
При изолированном течении ХСН в зависимости от ФК (n=27)		
ХСН I (n=8)	1162,25 [874,27; 1450,23]	191,82 [-134,77; 518,40]
ХСН II (n=9)	1203,56 [895,20; 1511,91]	466,12 [156,29; 775,95]
ХСН III (n=10)	2046,10 [1753,57; 2338,63]	2566,48 [2256,65; 2876,31]
Статистика	F=7,52; p=0,0029	F=36,25; p=0,0000
При изолированном течении ХОБЛ в зависимости от степени тяжести (n=27)		
GOLD I (n=7)	1530,20 [1221,58; 1838,82]	327,95 [-341,57; 997,47]
GOLD II (n=12)	1488,82 [1321,45; 1656,20]	758,50 [395,41; 1121,61]
GOLD III (n=8)	1140,75 [795,70; 1485,80]	113,44 [-635,10; 861,99]
Статистика	F=0,99; p=0,3881	F=0,83; p=0,4505

корреляционная зависимость между уровнем ST2 и ФК ХСН при изолированном течении ХСН (R=0,342; p=0,0490) и при коморбидном течении ХОБЛ и ХСН (R=0,307; p=0,045).

Таким образом, маркер ST2 успешно отражает тяжесть изолированного течения ХСН, но при сочетанном течении ХОБЛ и ХСН его диагностическая значимость снижается.

У больных ХОБЛ в зависимости от степени тяжести показатели ST2 не имели статистически значимых различий (см. табл. 2).

При оценке маркера NT-proBNP была выявлена тенденция к увеличению его уровня у больных в группе с сочетанным течением ХОБЛ и ХСН по сравнению с другими группами (F=0,59; p=0,0490). Это позволяет сделать вывод, что биомаркер не теряет своей чувствительности в случае сочетанного течения ХОБЛ и ХСН.

У больных с ХСН установлен статистически значимый рост уровня показателя NT-proBNP в зависимости от ФК заболевания (F=36,25; p=0,0000). Полученные данные подтверждаются наличием высокой корреляционной зависимости между уровнем NT-proBNP и ФК ХСН при изолированном течении ХСН (R=0,717; p=0,0000) и при коморбидном течении ХОБЛ и ХСН (R=0,669; p=0,0000); а также NT-proBNP и ФВ ЛЖ при коморбидном течении ХОБЛ и ХСН (R=-0,542; p=0,0000).

Таким образом, кардиальный биомаркер NT-proBNP достоверно отражает степень тяжести поражения сердца как при изолированном, так и при сочетанном течении ХОБЛ и ХСН.

У больных с ХОБЛ достоверно различия уровня NT-proBNP со степенью тяжести заболевания не выявлено. Однако в данной группе отмечались показатели NT-proBNP, превышающие значения у здоровых лиц, что может быть обусловлено повышением давления в легочной артерии и развитием дисфункции миокарда на фоне ХОБЛ. Поэтому, с одной стороны, NT-proBNP, возможно, является предиктором развития поражения сердца еще на бессимптомной стадии, с другой стороны, нельзя исключить зависимость данного биомаркера от наличия сопутствующих заболеваний. В связи с этим при оценке уровня NT-proBNP у больных следует учитывать сопутствующие заболевания и наличие других факторов риска, которые могут вызвать повышение уровня биомаркера. Однозначная трактовка повышенного уровня NT-proBNP как проявления

ХСН может привести к диагностическим ошибкам.

Таким образом, среди исследованных кардиальных биомаркеров ST2 и NT-proBNP наиболее чувствительным в определении степени тяжести поражения сердца при сочетанном течении ХОБЛ и ХСН является NT-proBNP, который позволяет диагностировать поражения сердца на бессимптомной стадии.

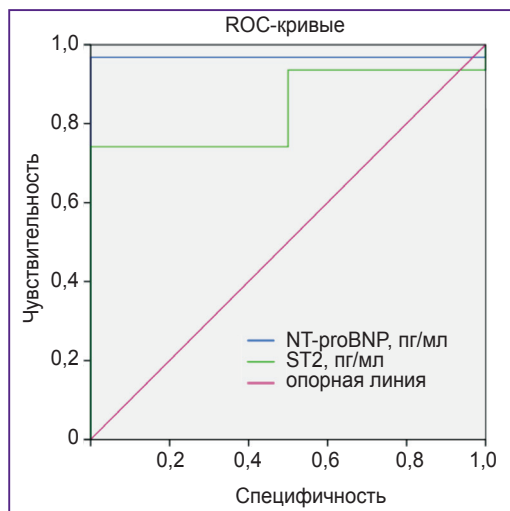
Нами были проанализированы специфичность и чувствительность биомаркеров с помощью ROC-кривых для определения прогноза у больных с коморбидным течением ХОБЛ и ХСН.

Взаимосвязь биомаркеров с конечными точками в группе больных с ХОБЛ и ХСН представлена на рисунке.

Согласно расчетным данным, при уровне кардиального биомаркера ST2 больше 830 пг/мл у больных с коморбидным течением ХОБЛ и ХСН определяется высокий риск прогрессирования ХСН на один ФК и выше (площадь под кривой — 0,839, чувствительность — 0,871, специфичность — 0,500).

При уровне NT-proBNP больше 460 пг/мл у больных с коморбидным течением ХОБЛ и ХСН определяется высокий риск прогрессирования ХСН на один ФК и выше (площадь по кривой — 0,968, чувствительность — 0,839, специфичность — 0,000).

Динамическое наблюдение за включенными в исследование пациентами в течение года позволило определить характер течения заболеваний и провести



ROC-кривые для определения чувствительности и специфичности биомаркеров и прогноза у больных с коморбидным течением ХОБЛ и ХСН

анализ конечных точек (табл. 3).

Обращает на себя внимание более стабильное течение ХОБЛ по сравнению с изолированным течением ХСН, в то время как в группе пациентов с коморбидной патологией отмечается более агрессивное течение заболеваний.

Была также изучена зависимость течения заболеваний от приверженности пациентов к терапии (табл. 4).

Согласно полученным данным, у больных, не приверженных к терапии, наблюдалось статистически значимо более частое прогрессирование заболевания. Выявлена отрицательная корреляционная зависимость между приверженностью к терапии и конечными точками ($R=-0,64985$; $p=0,0000$).

Зависимость уровня биомаркеров от приверженности к терапии наглядно демонстрирует табл. 5.

При наличии высокой приверженности к терапии у больных отмечается достоверное снижение показателей ST2 и NT-proBNP, что позволяет использовать данные биомаркеры и для контроля приверженности пациента к назначениям.

Были проанализированы ко-

нечные точки в зависимости от уровня биомаркеров (табл. 6).

При прогрессировании заболеваний отмечалось достоверное повышение биомаркеров ST2 и NT-proBNP.

Согласно полученным данным, статистически значимых различий между основными группами больных в отношении приверженности к терапии не наблюдается. Менее 70% пациентов демонстрировали приверженность к назначенной терапии независимо от изолированного или сочетанного течения заболеваний, что отражает недостаточное понимание пациентом своей роли в сохранении здоровья и свидетельствует о целесообразности развития образовательных программ для пациентов. При сочетанном течении заболеваний ответственность больных за собственное здоровье возрастает, и часть из них, недостаточно приверженных к терапии, переходит в категорию высоко приверженных к лечению. При этом доля пациентов, не приверженных к терапии, во всех

Т а б л и ц а 3

Анализ конечных точек у пациентов сравниваемых групп, абс. число/%

Группы исследования	Стабильное течение	Прогрессирование*	Смерть
1-я группа ХОБЛ (n=68)	44/64,71	23/33,82	1/1,47
2-я группа ХСН (n=64)	25/39,06	39/60,94	0
3-я группа ХОБЛ + ХСН (n=52)	20/38,46	32/61,54	0
$\chi^2=13,954$; $p=0,0074$			

* — прогрессирование ХОБЛ на одну степень тяжести и выше и/или прогрессирование ХСН на один ФК и выше.

Т а б л и ц а 4

Конечные точки и приверженность к терапии пациентов, абс. число/%

Группы исследования	Стабильное течение	Прогрессирование*	Смерть	Общее количество
Не привержен к терапии	5/2,72	52/28,26	1/0,54	58/31,52
Недостаточно привержен	23/12,50	35/19,02	0	58/31,52
Высокая приверженность	59/32,07	9/4,89	0	68/36,96
Всего	87/47,28	96/52,17	1/0,54	184/100
$\chi^2=79,761$; $p=0,0000$				

* — прогрессирование ХОБЛ на одну степень тяжести и выше и/или прогрессирование ХСН на один ФК и выше.

Т а б л и ц а 5

Уровни биомаркеров в зависимости от приверженности пациентов к терапии (n=80) (Ме [Q1; Q4])

Группы	ST2, пг/мл	NT-proBNP, пг/мл
Не привержен к терапии	1683,07 [1522,14; 1844,0]	1682,37 [1405,60; 1959,14]
Недостаточно привержен	1416,43 [1255,50; 1577,36]	1032,54 [765,15; 1299,93]
Высокая приверженность	1264,96 [1091,13; 1438,78]	282,43 [-4,790; 569,649]
Статистика	F=3,22; $p=0,0453$	F=12,20; $p=0,0000$

Таблица 6

Конечные точки и уровень биомаркеров у обследованных пациентов (n=80) (Me [Q1; Q4])

Группы	ST2, пг/мл	NT-proBNP, пг/мл
Стабильное течение	1287,41 [1141,04; 1433,79]	71,18 [-140,453; 282,813]
Прогрессирование ХОБЛ или ХСН*	1595,07 [1469,22; 1720,91]	1660,11 [1485,59; 1834,63]
Статистика	F=5,03; p=0,0277	F=66,39; p=0,0000

* — прогрессирование ХОБЛ на одну степень тяжести и выше и/или прогрессирование ХСН на один ФК и выше.

трех группах сравнения оказывается приблизительно равной и приближается к 30%.

Нами была также проанализирована выживаемость больных в группах сравнения в зависимости от приверженности к назначаемой терапии с использованием статистического анализа Каплана–Майера.

У больных с изолированным течением ХОБЛ «обвал» графика выживаемости начинается с 7-го месяца наблюдения. Прогностическая выживаемость лиц, не приверженных к терапии, к 12-му месяцу наблюдения составляет 70%, с недостаточной приверженностью к терапии — 80% и высокоприверженных к терапии — около 90% ($\chi^2=22,658$; $p=0,000$).

У больных с изолированным течением ХСН «обвал» графика выживаемости начинается с 5-го месяца наблюдения. Прогностическая выживаемость больных, не приверженных к терапии, к 12-му месяцу наблюдения составляет 50%, с недостаточной приверженностью к терапии — 70% и высокоприверженных к терапии — около 90% ($\chi^2=24,800$; $p=0,000$).

У больных с коморбидным течением ХОБЛ и ХСН «обвал» графика выживаемости начинается с 5-го месяца наблюдения. Прогностическая выживаемость больных, не приверженных к терапии, к 12-му месяцу наблюдения составляет 30%, с недостаточной приверженностью к терапии — 40% и высокоприверженных к терапии — около 70% ($\chi^2=14,444$; $p=0,001$).

Заключение

Наиболее чувствительным биомаркером в определении степени тяжести поражения сердца при сочетанном течении ХОБЛ и ХСН является NT-proBNP ($F=0,59$; $p=0,0490$). Биомаркер ST2 достоверно отражает тяжесть изолированного течения ХСН ($F=0,76$; $p=0,0285$), при сочетанном течении ХОБЛ и ХСН диагностическая значимость данного маркера снижается ($F=0,76$; $p=0,4718$).

Установлена прямая корреляционная зависимость между уровнем кардиального биомаркера NT-proBNP и ФК ХСН как при изолированном, так и при сочетанном течении ХОБЛ и ХСН.

При наличии высокой приверженности больных к терапии отмечается достоверное снижение показателей как ST2 ($F=3,22$; $p=0,0453$), так и NT-proBNP

($F=12,20$; $p=0,0000$), что позволяет использовать данные биомаркеры для контроля приверженности больного к назначенной терапии.

Установлены уровни биомаркеров, при которых отмечается высокий риск прогрессирования ХСН на один ФК и выше при коморбидном течении заболеваний.

Полученные данные о диагностическом значении кардиальных биомаркеров при коморбидном

течении ХОБЛ и ХСН позволяют использовать их для оптимизации терапии пациентов с целью улучшения качества жизни и уменьшения риска неблагоприятных исходов.

Финансирование исследования. Работа не финансировалась никакими источниками.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов, связанных с данным исследованием.

Литература/References

1. *Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD. Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) 2017.* URL: <https://goldcopd.org>.
2. Визель А.А., Визель И.Ю. Хроническая обструктивная болезнь легких: состояние проблемы 2016. *Лечащий врач* 2016; 4: 78–85. Vizel' A.A., Vizel' I.Yu. Chronic obstructive pulmonary disease: status of the problem in 2016. *Lechashchiy vrach* 2016; 4: 78–85.
3. Общество специалистов по сердечной недостаточности. Российское кардиологическое общество. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Пересмотр 2016 года. Society of Specialists in Heart Failure. Russian Society of Cardiology. *Klinicheskie rekomendatsii. Khronicheskaya serdechnaya nedostatochnost' (KhSN)* [Clinical guidelines. Chronic heart failure (CHF)]. 2016 revision.
4. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S., Falk V., González-Juanatey J.R., Harjola V.P., Jankowska E.A., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., Parissis J.T., Pieske B., Riley J.P., Rosano G.M.C., Ruilope L.M., Ruschitzka F., Rutten F.H., van der Meer P.; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37(27): 2129–2200, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>.
5. Patel A.R., Hurst J.R. Extrapulmonary comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease: state of the art. *Expert Rev Respir Med* 2011; 5(5): 647–662, <https://doi.org/10.1586/ers.11.62>.
6. Давидовская Е.И. Коморбидность при хронической обструктивной болезни легких. *Медицинская панорама* 2009; 9: 75–77. Davidovskaya E.I. Comorbidity in chronic

obstructive pulmonary disease. *Meditsinskaya panorama* 2009; 9: 75–77.

7. Коррейя Л.Л., Лебедев Т.Ю., Ефремова О.А., Прошчаев К.И., Литовченко Е.С. Проблема полиморбидности при сочетании хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистых заболеваний. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация 2013; 4(147): 12–17. Correia L.L., Lebedev T.Y., Efremova O.A., Proshchaev K.I., Litovchenko E.S. The problem of polymorbidity in cases of chronic obstructive pulmonary disease associated with some cardiovascular diseases. *Nauchnye ведомosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya* 2013; 4(147): 12–17.

8. Губкина В.А., Трофимов В.И., Цветкова Л.Н., Погода Т.Е., Муморцев Ю.И., Сунцов Д.А. Хроническая обструктивная болезнь легких и хроническая сердечная недостаточность у пожилых. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова 2016; 23(2): 11–15. Gubkina V.A., Trofimov V.I., Tsvetkova L.N., Pogoda T.E., Mumortsev Y.I., Suntsov D.A. Chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure in elderly people. *Uchenye zapiski SPbGMU im. akad. I.P. Pavlova* 2016; 23(2): 11–15.

9. Kawut S.M. COPD: cardiopulmonary disease? *European Respiratory Journal* 2013; 41(6): 1241–1243, <https://doi.org/10.1183/09031936.00009413>.

10. Aryal S., Diaz-Guzman E., Mannino D.M. Epidemiology of comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease: clusters, phenotypes and outcomes. *Italian Journal of Medicine* 2012; 6(4): 276–284, <https://doi.org/10.1016/j.ijtm.2012.02.006>.

11. Ватутин Н.Т., Смирнова А.С. Коморбидность хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистой патологии: особенности лечения. Пульмонология 2016; 26(3): 364–371. Vatutin N.T., Smirnova A.S. Treatment of comorbid chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. *Pul'monologiya* 2016; 26(3): 364–371.

12. Hawkins N.M., Petrie M.C., Jhund P.S., Chalmers G.W., Dunn F.G., McMurray J.J. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. *Eur J Heart Fail* 2009; 11(2): 130–139, <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfn013>.

13. Kang Y., Steele B.G., Burr R.L., Dougherty C.M. Mortality in advanced chronic obstructive pulmonary disease and heart failure following cardiopulmonary rehabilitation. *Biol Res Nurs* 2018; 20(4): 429–439, <https://doi.org/10.1177/1099800418772346>.

14. Chen Y.R., Chen V., Hollander Z., Leipsic J.A., Hague C.J., DeMarco M.L., FitzGerald J.M., McManus B.M.,

Ng R.T., Sin D.D. C-reactive protein and N-terminal prohormone brain natriuretic peptide as biomarkers in acute exacerbations of COPD leading to hospitalizations. *PLoS One* 2017; 12(3): e0174063, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174063>

15. Лещенко И.В., Баранова И.И. Биомаркеры воспаления при хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология 2012; 2: 108–117. Leshchenko I.V., Baranova I.I. Biomarkers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya* 2012; 2: 108–117.

16. Hawkins N.M., Khosla A., Virani S.A., McMurray J.J., FitzGerald J.M. B-type natriuretic peptides in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *BMC Pulm Med* 2017; 17(1): 11, <https://doi.org/10.1186/s12890-016-0345-7>.

17. Nazemiyeh M., Sharifi A., Amiran F., Pourafkari L., Taban Sadeghi M., Namdar H., Abbasnezhad M. Relationship between prohormone brain natriuretic peptide (NT-proBNP) level and severity of pulmonary dysfunction in patients with chronic congestive heart failure. *J Cardiovasc Thorac Res* 2015; 7(1): 24–27, <https://doi.org/10.15171/jcvtr.2015.05>.

18. Pavasini R., Tavazzi G., Biscaglia S., Guerra F., Pecoraro A., Zaraket F., Gallo F., Spitaleri G., Contoli M., Ferrari R., Campo G. Amino terminal pro brain natriuretic peptide predicts all-cause mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *Chron Respir Dis* 2017; 14(2): 117–126, <https://doi.org/10.1177/1479972316674393>.

19. Халецкая А.И., Кузнецов А.Н., Щербинина Е.В., Фомин И.В. Особенности коморбидного течения хронической обструктивной болезни легких и хронической сердечной недостаточности и их влияние на качество жизни пациентов. Медицинский альманах 2017; 3(48): 206–210. Khaletskaya A.I., Kuznetsov A.N., Shcherbinina E.V., Fomin I.V. Peculiarities of comorbid course of chronic obstructive pulmonary disease and chronic cardiac insufficiency and their influence on patients' life quality. *Medicinskij al'manah* 2017; 3(48): 206–210.

20. Халецкая А.И., Кузнецов А.Н. Оценка качества жизни коморбидного больного: хроническая обструктивная болезнь легких и хроническая сердечная недостаточность. Здоровье и образование в XXI веке 2017; 19(10): 98–101. Khaletskaya A.I., Kuznetsov A.N. Assessment of life quality in the comorbid patients: chronic obstructive lung disease and chronic cardiac disease. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke* 2017; 19(10): 98–101.

21. Morisky D.E., Green L.W., Levine D.M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986; 24: 67–74, <https://doi.org/10.1097/00005650-198601000-00007>.